



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

**IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DE LAS  
CLASIFICACIONES DE EPOC BASADAS EN UN  
CRITERIO FIJO O EN EL LÍMITE INFERIOR DE LA  
NORMALIDAD**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN REALIZADO PARA LA OBTENCIÓN DEL  
GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA POR

*ELENA TEJERO SÁNCHEZ*

***DIRIGIDA POR***

***EL PROFESOR***

*FRANCISCO GARCÍA RÍO*

**MADRID, 2012**





**FRANCISCO GARCÍA RÍO, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO  
DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**CERTIFICA:**

Que Doña **Elena Tejero Sánchez** ha realizado bajo mi dirección el proyecto de investigación “**Implicaciones pronósticas de las clasificaciones de EPOC basadas en un criterio fijo o en el límite inferior de la normalidad**”, con el que pretende optar al grado de Doctor en Medicina.

Dicho trabajo reúne, a mi juicio, las condiciones de originalidad y rigor metodológico necesarias para que pueda ser aceptado para su presentación y defensa.

Una firma manuscrita en tinta azul, que parece ser la de Francisco García Río, con un nombre y apellidos muy entrelazados.

Fdo. Francisco García Río



## DEDICATORIAS

A mis padres. Por su apoyo incondicional. Por todos los valores enseñados y los que me enseñarán....  
Siempre me sentiré orgullosa de vosotros.

A mis soles, Aitana y Nicolás, porque son “lo mejor que he hecho en la vida”. Porque los quiero...con locura. Todos los días hacen que les muestre lo mejor que hay en mí.

A Jose, por estar a mi lado. Por hacerme feliz. Por aportarme todo lo que necesito y más.

A mi hermano Javi, por la unión y amistad que hemos tenido siempre. Porque en todo momento ha estado ahí, aunque crea que no lo sé. Porque le quiero muchísimo.



## **AGRADECIMIENTOS**

Al Prof. Francisco García Río. Por ayudarme a conseguir este reto. Por su apoyo, profesionalidad y confianza. Gracias de corazón. Sin él, esta tesis no hubiera sido posible.

A la Dra. Eva Prats Gracia por darme la oportunidad de embarcarme en este proyecto. Por su apoyo, sus ánimos y por todo lo que vendrá a partir de ahora.

Al Prof. Javier Gómez de Terreros, por iniciarme en los trabajos de investigación y darme siempre su apoyo. Por cuidarme y animarme a hacer bien las cosas. Por enseñarme a apreciar todo lo relacionado con la Universidad y los estudiantes. No olvidaré que en la Universidad hay juventud, y donde hay juventud hay vitalidad, hay vida.

A las Dras. Paloma Pardo, Sonia Gutiérrez y Adelaida Gavilán por colaborar en este proyecto y mostrarme su apoyo en numerosas ocasiones a lo largo de estos meses. Porque además de compañeras de trabajo, son amigas y lo seguirán siendo siempre.

A Sonia, Jorge y a Ramón, porque nunca los olvido. Porque los quiero... Porque saben que pueden contar conmigo siempre.

A mi jefe, el Dr. Canora por impulsarme a realizar los estudios de la tesis doctoral.

A Mónica (mi hermanita de la adolescencia), por tantos momentos inolvidables compartidos.

A mi abuelo Alberto. Porque seguro que en estos momentos, estaría orgulloso de mí. Porque siempre valoró mucho la profesión médica. Por mostrarme su cariño y aprecio en tantas ocasiones a lo largo de sus últimos años.

A todas las personas que llevo en mi corazón.





# **INDICE**

<b>I.</b>	<b><u>INTRODUCCIÓN</u></b>	<b>1</b>
	<b>A. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</b>	<b>3</b>
	1. Definición	3
	2. Factores de riesgo	6
	3. Etiopatogenia	10
	4. Fisiopatología	13
	5. Manifestaciones clínicas	15
	6. Diagnóstico	22
	7. Tratamiento	31
	<b>B. Repercusión global de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica</b>	<b>35</b>
	1. Prevalencia	36
	2. Mortalidad	44
	3. Morbilidad	51
	4. Coste sanitario	53
	<b>C. Controversias diagnósticas</b>	<b>59</b>
	1. Uso de la espirometría	61
	2. Valores pre- o post-broncodilatador	63
	3. Criterio fijo o límite inferior de la normalidad	65
	4. Implicaciones pronósticas de las discrepancias diagnósticas	70
<b>II.</b>	<b><u>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</u></b>	<b>73</b>
	<b>A. Hipótesis</b>	<b>75</b>
	<b>B. Objetivos</b>	<b>77</b>
<b>III.</b>	<b><u>PACIENTES Y MÉTODOS</u></b>	<b>79</b>
	<b>A. Diseño</b>	<b>81</b>
	1. Ámbito del estudio	81
	2. Estimación del tamaño muestral	81
	3. Consideraciones éticas	82
	<b>B. Selección de la cohorte</b>	<b>83</b>
	1. Criterios de inclusión	84
	2. Criterios de exclusión	84
	3. Criterios de retirada	87

C.	<b>Procedimientos .....</b>	<b>89</b>
1.	Análisis de los registros espirométricos .....	89
2.	Clasificación de los pacientes .....	91
3.	Registro de eventos en el periodo de seguimiento .....	92
4.	Revisión individualizada de las historias clínicas electrónicas .....	94
D.	<b>Variables .....</b>	<b>95</b>
E.	<b>Análisis estadístico .....</b>	<b>96</b>
IV.	<b><u>RESULTADOS</u> .....</b>	<b>97</b>
A.	<b>Características generales .....</b>	<b>99</b>
B.	<b>Análisis de los ingresos hospitalarios por exacerbación         de EPOC .....</b>	<b>107</b>
C.	<b>Análisis de mortalidad .....</b>	<b>115</b>
D.	<b>Deterioro de la función pulmonar .....</b>	<b>123</b>
V.	<b><u>DISCUSIÓN</u> .....</b>	<b>127</b>
A.	<b>Discusión del método .....</b>	<b>129</b>
B.	<b>Discusión de los resultados .....</b>	<b>143</b>
VI.	<b><u>CONCLUSIONES</u> .....</b>	<b>161</b>
VII.	<b><u>BIBLIOGRAFÍA</u> .....</b>	<b>165</b>
VIII.	<b><u>CLAVE DE ABREVIATURAS MÁS FRECUENTES</u> .....</b>	<b>193</b>
IX.	<b><u>APÉNDICE</u> .....</b>	<b>199</b>

## **I. INTRODUCCIÓN**



## A. ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

### 1. Definición

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) constituye la enfermedad respiratoria de mayor prevalencia e impacto socioeconómico en nuestro medio (1-2). Se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo asociada a una reacción inflamatoria anómala principalmente frente al humo del tabaco. Sin embargo, menos de una cuarta parte de los fumadores desarrolla EPOC (3).

A pesar de la gran prevalencia y de la elevada producción científica sobre esta enfermedad, la información sobre la evolución de su concepto a lo largo del tiempo resulta algo confusa.

Los datos históricos, hacen referencia a la aparición de la EPOC en el siglo XVI (4). Parece que Hipócrates utilizaba el término asma para diagnosticar a los pacientes que presentaban tos, expectoración, disnea y sibilancias. No es hasta el siglo XVII y, a partir de los estudios derivados de autopsias, cuando se conocen las entidades que actualmente denominamos con el término EPOC. Sin embargo, hay que esperar a finales del siglo XVIII, cuando Laennec, ilustre médico francés que diseñó el estetoscopio, establece la diferencia entre bronquitis y enfisema y es a principios del siglo XIX cuando se introducen estos términos en la práctica médica. Los médicos de la época, se dieron cuenta que el tabaco era perjudicial para la salud y que conllevaba a la aparición de síntomas respiratorios. Le denominaron “la peste azul” y poco a poco se convirtió en la enfermedad más frecuente, por delante incluso de la tuberculosis (5).

En 1955, Dornhorst (6) señaló que podían diferenciarse perfectamente dos entidades dentro de la misma enfermedad que conducían a la insuficiencia respiratoria crónica: el enfisema y la bronquitis crónica. Al paciente con bronquitis crónica lo denominó “*blue bloater*” (abotargado azul), y sus características eran la cianosis, obnubilación, hematocrito superior al 60%, edemas e insuficiencia ventricular derecha

congestiva. Y al paciente con enfisema, caracterizado por pérdida de peso, pérdida muscular, disnea progresiva acianótica y hematocrito menor del 55%, le llamó “*pink puffer*” (o soplador rosado). Ocho años más tarde (1963), Laurell y Eriksson, describieron que la ausencia de la banda alfa 1-antitripsina estaba ligada a la presencia de enfisema.

Fue a mediados del siglo XX, cuando el papel del tabaquismo en el desarrollo de estas enfermedades cobra un mayor protagonismo, estableciéndose definitivamente la relación entre tabaco y EPOC en la década de los sesenta. Los estudios de Fletcher (3) en 1976 fueron básicos para conocer la historia natural de la EPOC, y contribuyeron a poner de manifiesto el papel etiológico que tiene la inhalación de los productos del humo del tabaco en la génesis de este proceso.

En los últimos cincuenta años, la confusión terminológica ha favorecido poco el conocimiento de la enfermedad y el abordaje práctico de la misma. En la actualidad, se recomienda emplear el término EPOC en vez de los de bronquitis crónica o enfisema porque define mejor la enfermedad obstructiva que se observa en los fumadores. La bronquitis crónica se define clínicamente por la presencia de tos y expectoración durante tres meses al año y durante más de dos años consecutivos, que no son debidas a otras causas conocidas. El enfisema se define en términos histológicos por el agrandamiento permanente de los espacios aéreos distales a los bronquiólos terminales, con destrucción de la pared alveolar, sin fibrosis manifiesta (7). Bajo el epígrafe EPOC no deben incluirse otros procesos que cursan con disminución del flujo aéreo, pero que tienen una causa específica, como es el caso de la obstrucción de la vía aérea superior, la fibrosis quística, las bronquiectasias o la bronquiolitis obliterante (1).

Como se puede apreciar, la terminología ha constituido un obstáculo persistente para comprender y evaluar las enfermedades que afectan de forma crónica

al flujo aéreo, esencialmente porque en un mismo enfermo pueden coexistir procesos diversos y porque se han utilizado términos diferentes para referirse al mismo tipo de trastorno, lo cual ha llevado a una gran confusión en las últimas décadas.

En la actualidad, buena parte de la práctica clínica se basa en las recomendaciones elaboradas por las sociedades científicas o por paneles de expertos. En el caso de la EPOC, han aparecido en la última década numerosas recomendaciones y guías clínicas, como las de la “*American Thoracic Society*” (ATS)(8), la “*European Respiratory Society*” (ERS)(9), la “*British Thoracic Society*”(10), la “*Canadian Respiratory Society*”(11), o el consenso “*Global Initiative for Obstructive Lung Disease*”(12) cuyo primer documento se publicó en el 2001. En nuestro país, destaca la publicación de un documento de recomendación por parte de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica y de una “Guía de actuación clínica en la EPOC” elaborada por el Grupo de Estudio de la EPOC de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (13).

Según el último consenso internacional, se define la enfermedad pulmonar obstructiva crónica como un estado de enfermedad prevenible y tratable, que se caracteriza por una limitación al flujo aéreo que no es totalmente reversible. La limitación al flujo aéreo es normalmente progresiva y está asociada a una respuesta inflamatoria anómala de los pulmones a partículas o gases nocivos, siendo la principal causa el humo del tabaco. Aunque en la EPOC se afecta principalmente el pulmón, también se producen significativas consecuencias sistémicas. Las más frecuentes son la inflamación sistémica, pérdida de peso, miopatía, osteoporosis, patología cardiovascular, cáncer de pulmón, diabetes y depresión (14).

En todas las normativas comentadas, el diagnóstico de la EPOC debe ser considerado en cualquier paciente que presenta síntomas como tos, aumento de la producción de esputo o disnea, o antecedentes de exposición a los factores de riesgo

de la enfermedad. El diagnóstico de certeza sólo resulta posible establecerlo mediante la confirmación espirométrica de un cociente volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>)/capacidad vital forzada (FVC) postbroncodilatador  $\leq 70\%$  (15).

## **2. Factores de riesgo**

Los factores de riesgo de la EPOC incluyen los propios del huésped y otros relacionados con la exposición al medio ambiente (16).

### **a. Factores medioambientales**

Los factores medioambientales de mayor importancia son el humo del tabaco, la exposición a polvos y sustancias químicas industriales (vapores, irritantes, humos) y la contaminación ambiental, ya sea en espacios abiertos (atmosférica) o cerrados. También se ha propuesto que las infecciones respiratorias, algunas carencias nutricionales y un bajo nivel socioeconómico aumentan el riesgo de la enfermedad.

#### **- Tabaco**

Es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. Entre el 75 y el 90% de los pacientes diagnosticados de EPOC son o han sido fumadores, si bien sólo un 15-20% de los fumadores son susceptibles de desarrollar EPOC a lo largo de su vida (3). El tabaquismo es una enfermedad adictiva, recidivante y crónica. Según la Encuesta Nacional de Salud de 2006 (17), el 26,4% de la población española mayor de 16 años fuma a diario y un 3,1% lo hace ocasionalmente. Más del 80% de los fumadores se han iniciado en el consumo de tabaco antes de cumplir los 18 años de edad. En España, la edad de inicio se sitúa en torno a los 13-14 años, detectándose una mayor precocidad en los últimos 10 años, según datos de la encuesta del Plan Nacional de Drogas (18). Diversos factores contribuyen decisivamente a que el joven se inicie en el consumo de esta droga; factores sociales, y de mercado



fundamentalmente. Evitar el comienzo en la adolescencia resulta primordial para el control del tabaquismo, pues se ha comprobado que cuanto mayor es la edad de inicio, menor es la dependencia del tabaco y más fácil resulta dejarlo.

El consumo de cigarrillos al día es superior en hombres y se incrementa con la edad hasta los 54 años, disminuyendo a partir de entonces en los hombres, no así en las mujeres, para las que se mantiene una meseta prácticamente invariable para el número de cigarrillos consumidos a partir de los 35 años.

El tabaco, causará muerte prematura en el 50% de los que lo padecen a través de enfermedades pulmonares, cardiovasculares (cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular) y tumorales (cáncer de labio, boca o laringe, entre otros). La información social sobre las graves consecuencias de fumar está extendida, y sin embargo, la proporción de fumadores que espontáneamente deja de fumar es muy pequeña. Estos hechos ponen en evidencia la capacidad adictiva del tabaco y la dependencia al consumo del mismo.

El mecanismo adictivo de la nicotina es el mejor conocido, aunque pudiera ser que otros componentes del humo del tabaco con acción a nivel del sistema nervioso central, ocasionarán también dependencia, ya que el efecto de la infusión intravenosa de nicotina en humanos no resulta tan potente como el ocasionado por la inhalación del humo de cigarrillo (19,20).

La nicotina presente en el humo del tabaco es absorbida en el pulmón a través de la barrera alveolocapilar, y en sólo 7-10 segundos está presente en el sistema nervioso central. Una vez allí, se liga a receptores colinérgicos, del subtipo nicotínico, distribuidos en regiones corticales y subcorticales (tálamo y mesencéfalo), donde se encuentran en mayor concentración que en otras áreas. La activación de estos receptores facilita la liberación de varios neurotransmisores (dopamina, noradrenalina, acetilcolina, serotonina, beta-endorfinas y ácido gamma aminobutírico). Como sucede en otros receptores, el estímulo repetido provoca su desensibilización y por lo tanto tolerancia, incitando a aumentar la dosis para conseguir los efectos deseados. Como

consecuencia de los efectos de la droga sobre el sistema dopaminérgico mesolímbico, los fumadores experimentan efectos relajantes.

El humo del tabaco puede producir estrés oxidativo, alterar el equilibrio proteasas-antiproteasas y activar la respuesta inflamatoria, principalmente de polimorfonucleares y macrófagos.

Todos estos fenómenos, tradicionalmente implicados en la patogenia de la EPOC, están presentes tanto en el fumador con obstrucción al flujo aéreo, como en los que no la desarrollan, por lo que parece necesaria la coexistencia de otros factores de susceptibilidad individual.

- Polvos y sustancias químicas industriales

La dificultad para controlar el papel del tabaco como variable de confusión sobre la EPOC ha limitado su asociación directa con la exposición a humos o polvo ambiental. Estudios longitudinales han demostrado una mayor caída del FEV<sub>1</sub> en trabajadores expuestos a polvos minerales, en mineros de carbón y de oro, en trabajadores de fundiciones y también en trabajadores expuestos a polvos vegetales, granos y algodón.

- Contaminación atmosférica

Su papel como causa de EPOC es incierto, aunque parece que la contaminación atmosférica incrementa el riesgo de los fumadores a desarrollar EPOC. También existen suficientes evidencias que demuestran una asociación entre contaminación atmosférica y el desarrollo de agudizaciones de la enfermedad y hospitalizaciones.

- Infecciones respiratorias

La presencia de infecciones respiratorias graves durante la infancia se ha asociado a una disminución de la función pulmonar y a un aumento de los síntomas

respiratorios en adultos. No obstante, la relación causal no está claramente establecida. Durante las exacerbaciones infecciosas de los pacientes con EPOC, se ha observado una caída de la función pulmonar, de la que los enfermos tardan en recuperarse o no lo llegan a hacer. Por tanto, sí es claro que las infecciones respiratorias de repetición contribuyen a la progresión de la enfermedad.

- Nivel socioeconómico

Sus efectos sobre la EPOC son difíciles de analizar en estudios epidemiológicos debido fundamentalmente a la estrecha correlación con otros factores de riesgo, particularmente el tabaco, la desnutrición y la exposición laboral u ocupacional. No obstante, después de realizar ajustes para estas variables de confusión, se ha observado una independencia del nivel socioeconómico como factor de riesgo para la EPOC, de tal forma que a peor nivel socioeconómico peor función pulmonar (21).

b. Factores de riesgo genético

- Déficit de alfa-1 antitripsina

Es poco habitual y sólo está presente en un 1-2% de pacientes con EPOC. La alfa-1 antitripsina es una glicoproteína responsable de gran parte de la actividad antiproteasa del suero. Inhabilita a la elastasa que es la responsable de la destrucción progresiva de la elastina de las paredes alveolares. Su gen es muy polimórfico, pero algunos genotipos (PiZZ, sobre todo) se asocian con concentraciones séricas muy bajas (<10-20% de la normal). Si bien, uno de los factores del huésped mejor documentados es el déficit hereditario de la enzima alfa-1-antitripsina, todavía no se han identificado otros genes implicados en la patogénesis de la enfermedad. La deficiencia grave de la alfa-1 antitripsina se asocia con un desarrollo precoz de EPOC en fumadores y no fumadores, aunque la velocidad de deterioro de la función pulmonar es mayor entre los fumadores (22).

- Otros

La hiperrespuesta bronquial y un desarrollo pulmonar incompleto también se han propuesto como factores de riesgo para el desarrollo de EPOC ligados al huésped.

El papel del género como factor de riesgo de EPOC es aún incierto. En el pasado, la mayoría de los estudios demostraba que los hombres tenían una mayor prevalencia y mortalidad a causa de la EPOC. Estudios más recientes, procedentes de países desarrollados, demuestran que la prevalencia de EPOC es prácticamente igual en ambos sexos, probablemente secundario al inicio de la mujer en el hábito tabáquico (23). Además, algunos estudios han sugerido que las mujeres son más susceptibles a los efectos del humo del tabaco.

#### c. Factores protectores

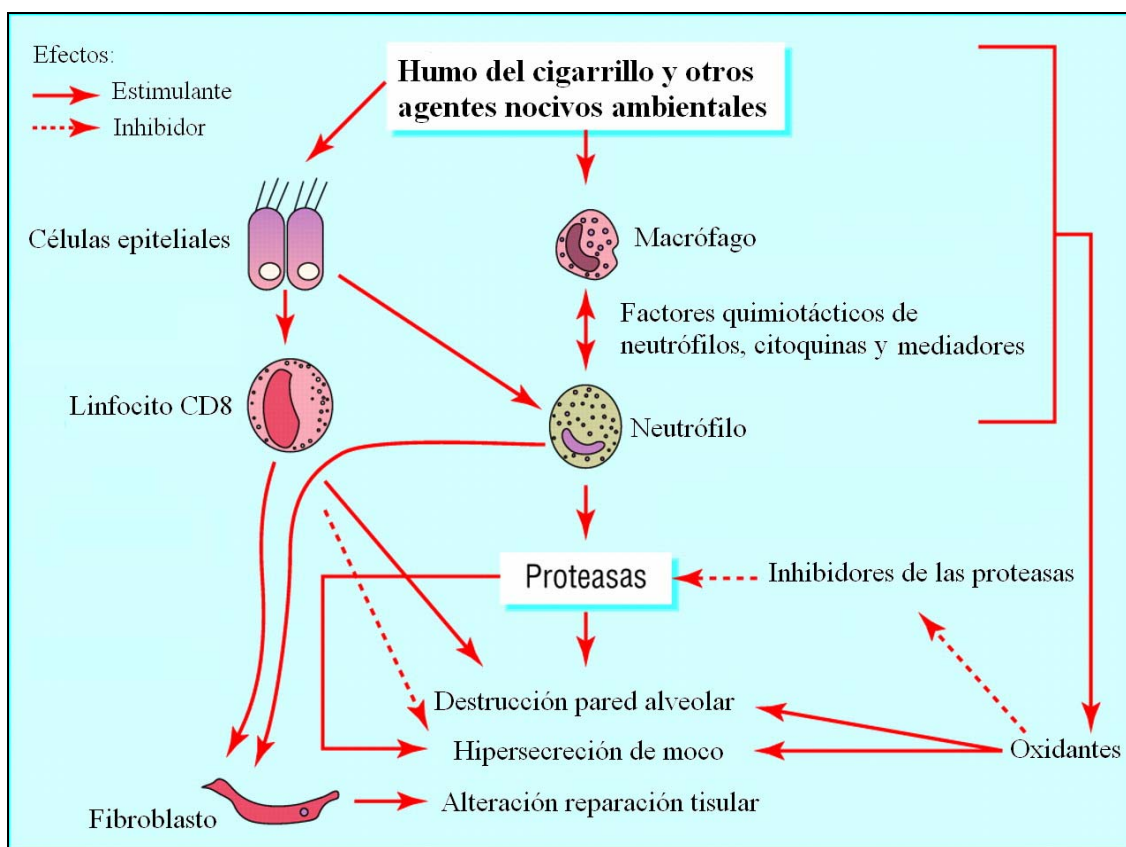
Parece que la utilización de antioxidantes naturales como las vitaminas C y E, el selenio y los beta carotenos ingeridos en nuestra alimentación o en forma de complejos vitamínicos, pueden mejorar los síntomas y frenar el deterioro de la función pulmonar como demuestran los estudios “*National Health and Nutrition Examination Survey*” (NHANES) (24) y “*Monitoring project on risk factors and health in the Netherlands*” (MORGEN)(25).

### 3. Etiopatogenia

En los fumadores, se produce un proceso inflamatorio crónico que afecta a las vías aéreas, sobre todo periféricas y el parénquima pulmonar, secundarios a los ácidos, óxidos y radicales libres del humo del tabaco (26). Se origina un daño de la barrera epitelial de los bronquíolos, facilitando la actuación de agentes broncoconstrictores y de sustancias proinflamatorias.

La inflamación bronquiolar es la anomalía morfológica más constante y temprana de la vía aérea en los fumadores. El infiltrado inflamatorio causa engrosamiento de la pared y obstrucción al flujo aéreo, y con el paso del tiempo y la cronicación producen fibrosis de la pared y aumento de la cantidad de músculo liso, que son las causas determinantes del estrechamiento bronquiolar (27).

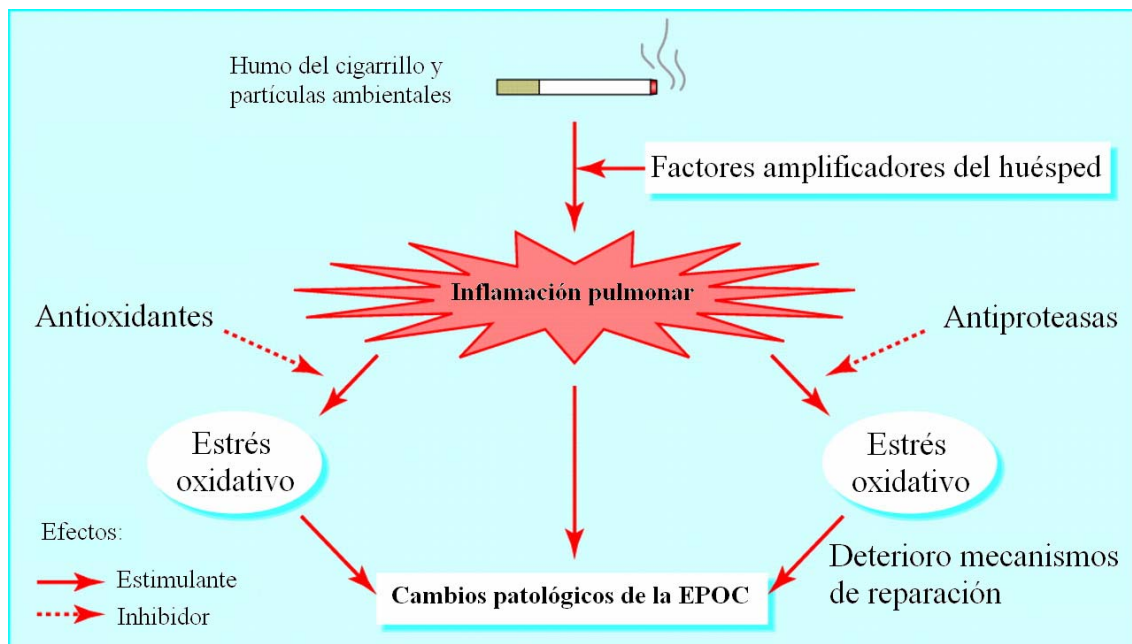
La inflamación bronquiolar contribuye a la destrucción de los tabiques alveolares peribronquiales y del centro del acino, hechos característicos del enfisema centroacinar. El infiltrado inflamatorio está constituido principalmente por linfocitos T citotóxicos (CD8) (28) y los mediadores inflamatorios implicados son el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), la interleucina-8 (IL-8), el leucotrieno B4 (29), interleucinas-1 $\beta$  y 6 y el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) (Figura 1).



**Figura 1.** Mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo de la EPOC

La principal lesión del parénquima pulmonar es el enfisema, definido por la existencia de agrandamiento permanente y destructivo de los espacios aéreos distales en ausencia de fibrosis evidente. Para mantener la arquitectura normal del pulmón es necesario mantener un balance entre las enzimas proteolíticas, que destruyen la matriz elástica pulmonar, y las antiproteasas, que la preservan. El humo del cigarrillo y la propia inflamación favorecen el estrés oxidativo, que induce la liberación de proteasas por diversas células inflamatorias, al tiempo que inactiva antiproteasas por oxidación (Figura 2).

Las principales proteasas implicadas en la patogenia de la EPOC son las liberadas por los neutrófilos (proteasas-elastasas séricas, catepsina G y proteasa 3) y por los macrófagos (cistein-proteasas y catepsinas E, A, L y S), así como varias metaloproteasas de la matriz (MMP-8, MMP-9 y MMP-12). Las principales antiproteasas implicadas en la patogenia del enfisema son la alfa-1 antitripsina, el inhibidor de la secreción de leucoproteasas e inhibidores tisulares de metaloproteasas.(30).



**Figura 2.** Desequilibrio entre enzimas proteolíticas y antiproteasas favorecedores de los cambios patológicos en la EPOC

Se distinguen dos tipos de enfisema:

- Centroacinar. Es el más habitual en los fumadores. La destrucción se produce alrededor de los bronquios respiratorios e inicialmente es más acusada en los lóbulos superiores.

- Panacinar. La destrucción afecta de forma uniforme a todo el acino. Este tipo de enfisema es característico del déficit homocigoto de alfa-1-antitripsina, aunque también se presenta en fumadores.

La respuesta de la circulación a la hipoxia arterial consiste en la contracción arterial, de esta manera se reduce el flujo sanguíneo en las unidades alveolares hipóxicas y se consigue mantener el equilibrio de las relaciones ventilación /perfusión pulmonares. Sin embargo, esta contracción vascular ocasiona hipertensión pulmonar y provoca cambios morfológicos permanentes en las arterias pulmonares, presentes en fases avanzadas de la enfermedad.

#### **4. Fisiopatología**

La destrucción de las paredes alveolares, la fibrosis peribronquiolar y el aumento de la secreción de moco tienen importantes consecuencias fisiopatológicas.

- *Hipersecreción mucosa y disfunción ciliar*

La hipersecreción es debida a metaplasia escamosa, al incremento del número de células caliciformes y al aumento del tamaño de las glándulas submucosas bronquiales que se producen como respuesta a la irritación crónica de las vías aéreas por partículas nocivas y gases. Es la causante de la tos crónica. La disfunción ciliar es debida a la metaplasia escamosa de las células epiteliales, que genera un barrido mucociliar anormal y dificulta la expectoración.

- *Obstrucción al flujo aéreo, atrapamiento aéreo e hiperinsuflación*

La obstrucción al flujo aéreo favorece que, al final de la espiración, cada vez quede más aire atrapado dentro de los pulmones. Al progresivo aumento del volumen pulmonar se le denomina hiperinsuflación y se habla de hiperinsuflación dinámica cuando este fenómeno se potencia durante el ejercicio (31). Esta situación dificulta la inspiración, puesto que requiere que el paciente realice un mayor trabajo respiratorio, y justifica buena parte de la disnea y de la limitación al ejercicio que tienen los enfermos con EPOC. La identificación de obstrucción al flujo aéreo por espirometría es un requisito previo para el diagnóstico de EPOC.

- *Alteraciones en el intercambio gaseoso*

En la mayoría de las ocasiones, la hipoxemia y la hipercapnia que presentan algunos enfermos con EPOC se deben a un desequilibrio en las relaciones ventilación/perfusión. El grado depende de lo avanzada que esté la enfermedad así como del gasto cardíaco y la reactividad de la circulación pulmonar a la hipoxia.

La destrucción de tabiques alveolares y la consiguiente pérdida de la red capilar que se producen en el enfisema, reducen la superficie de intercambio gaseoso, produciéndose una disminución de la capacidad de transferencia del monóxido de carbono.

- *Hipertensión pulmonar*

Entre los factores contribuyentes, se incluye la vasoconstricción hipóxica, la disfunción endotelial, el remodelado de las arterias pulmonares (con hipertrofia e hiperplasia del músculo liso) y la destrucción del lecho capilar pulmonar (31).

La hipertensión pulmonar sostenida causa la sobrecarga del ventrículo derecho y puede conducir al *cor pulmonale*, característico de los estadios avanzados de la enfermedad. La función del ventrículo izquierdo también puede afectarse por



disminución del retorno venoso cardíaco secundario al incremento de presión intralveolar.

### Fisiopatología de las exacerbaciones

Durante las exacerbaciones, se produce un incremento de la inflamación neutrofílica (32). Mientras que en las exacerbaciones leves apenas existe incremento de la obstrucción al flujo aéreo, en las graves se produce un deterioro del intercambio gaseoso por la fatiga de los músculos respiratorios y por un mayor desequilibrio ventilación/perfusión (31).

La fatiga de los músculos respiratorios y la hipoventilación alveolar pueden contribuir a la hipoxemia, hipercapnia y acidosis respiratoria y desencadenar una insuficiencia respiratoria grave, que lleve al paciente a su muerte. A su vez, la hipoxia y la acidosis respiratoria pueden inducir vasoconstricción pulmonar, que aumenta la postcarga del ventrículo derecho y, junto con cambios renales y hormonales, origina edema periférico.

## **5. Manifestaciones clínicas**

Aunque el diagnóstico de confirmación de la EPOC se lleva a cabo mediante la realización de una espirometría, se puede sospechar por medio de la anamnesis y la exploración física.

### a. Anamnesis

Habitualmente el paciente con EPOC es o ha sido fumador de una cantidad importante de tabaco durante un periodo de tiempo prolongado, y refiere el inicio de los síntomas entre los 40 y 50 años. Su evaluación debe incluir la historia de tabaquismo indicando el número de cigarrillos consumidos por día, el tiempo durante el que se ha fumado y una estimación de la cantidad total de tabaco consumido empleando el índice total paquetes x año, que representa el sumatorio entre el número

de cigarrillos fumados al día por el número de años fumados dividido entre 20. Por ejemplo, un paciente que ha fumado 15 cigarrillos al día durante 40 años, tendrá un índice de  $(15 \times 40)/20 = 30$  paquetes x año. Este índice, que permite la evaluación tanto de la duración como de la intensidad del tabaquismo, se relaciona con el grado de obstrucción al flujo aéreo (1).

En los casos de EPOC por inhalación de humo de combustión de biomasa en ambientes cerrados, debe recogerse el tiempo de exposición en los que el individuo ha estado expuesto al menos 10 horas al día (33).

Los síntomas principales de la enfermedad son la disnea, la tos y la expectoración. La disnea (conciencia de respiración difícil o desproporcionada a la actividad desarrollada) constituye el síntoma más característico de los fumadores que han desarrollado EPOC. Es el síntoma que más incomoda y angustia al paciente, y el principal motivo de consulta médica. Su origen es multifactorial, pudiendo estar influida por factores fisiológicos, psíquicos, sociales y medioambientales. Puede ser percibida de forma desigual por pacientes con el mismo grado de limitación del flujo aéreo, especialmente en los de mayor edad. La edad de presentación suele ser después de los 50 años, aunque los primeros síntomas aparecen con mucha anterioridad, dado que la EPOC tiene una evolución lenta y progresiva. Se acompaña de tos, expectoración y ocasionalmente de sibilancias. No es episódica sino que está siempre presente al mismo nivel de actividad, empeorando de forma importante en las reagudizaciones.

La disnea progresa hasta incapacitar al paciente para la realización de las tareas de la vida cotidiana, momento en que suele acudir a consulta médica (34). Existen varios métodos para cuantificar la disnea, pero por su sencillez y su fácil registro se recomienda el empleo de la escala modificada propuesta por el *Medical Research Council* (MRC) británico (Tabla 1) (35).

**Tabla 1.** Clasificación de la disnea según la escala del Medical Research Council (MRC) (35)

Grado	Descripción
0	Ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso
1	Disnea al andar deprisa o al subir una cuesta poco pronunciada
2	Incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad, caminando en llano, debido a la dificultad respiratoria, o tener que para a descansar al andar en llano al propio paso
3	Tener que parar a descansar al andar unos 100 metros o a los pocos minutos de andar en llano
4	La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse

En general, la disnea se relaciona con el grado de obstrucción al flujo aéreo (36). Es mínima cuando el FEV<sub>1</sub> es superior al 65% del valor de referencia, y se presenta con actividades como bañarse o vestirse cuando el FEV<sub>1</sub> es inferior al 40% (36). Sin embargo, existen discrepancias importantes entre la intensidad del síntoma referido por el paciente y las medidas objetivas de la función respiratoria.

En la EPOC, la tos es crónica, algunas veces tiene carácter episódico y se intensifica por la mañana al levantarse. La prevalencia aumenta con la edad y los años de exposición al tabaco. Suele ser el primer síntoma en aparecer y supone la segunda causa de todos los motivos de consulta en atención primaria. Sin embargo, no tiene relación con el grado de obstrucción al flujo aéreo. No obstante, los fumadores ignoran durante años su tos y expectoración. Estos síntomas son considerados por la mayoría de los pacientes como normales en fumadores, relegando su importancia (36).

La expectoración es debida a la hipersecreción mucosa, con aumento de la cantidad y con modificaciones en los componentes habituales del moco. La

expectoración habitual consiste en esputos mucoides, más abundantes por las mañanas, y que no excede 60 mL/día. Una persona sana produce unos 10 mL de esputo al día, que es deglutido de forma imperceptible. Un volumen excesivo, superior a 30 mL en 24 horas, puede sugerir la presencia de bronquiectasias (1).

Cuando el esputo es hemoptoico puede que la causa sean las alteraciones morfológicas propias de la EPOC, pero será obligado establecer un diagnóstico diferencial con el carcinoma broncopulmonar o con infecciones respiratorias.

Durante las exacerbaciones, se produce un aumento de la disnea, de la expectoración, expectoración purulenta o cualquier combinación de estos tres síntomas (37). En un 50-70% son debidas a un agente infeccioso y en el resto de los casos parecen estar implicados la exposición a contaminación atmosférica, polvo, vapores o humos (38).

Las sibilancias pueden presentarse debido a la dificultad del paso del aire por la vía aérea. La disnea nocturna con sibilancias es rara y sugiere asma bronquial o insuficiencia cardiaca asociada.

La aparición de dolor torácico es infrecuente y no atribuible a la enfermedad, por lo que obliga a descartar neumotórax, embolia de pulmón o enfermedades pleurales.

La incidencia de la pérdida de peso es particularmente elevada entre pacientes con EPOC grave e insuficiencia respiratoria crónica, en los que puede alcanzar prácticamente el 50%. Se desconoce el origen de estas alteraciones nutricionales. La pérdida de peso puede ser consecuencia del mayor gasto energético basal (39), debido a un incremento en el consumo de oxígeno de los músculos respiratorios por un aumento del trabajo respiratorio secundario a la obstrucción crónica al flujo aéreo.

Si este incremento del consumo energético, no está compensado por una ingesta calórica superior, se produciría un balance energético negativo y la pérdida de peso. Otras posibles causas son la malabsorción cuyas posibilidades etiológicas serían, una mal absorción intestinal de nutrientes o los efectos de la inflamación sistémica sobre la masa muscular (40, 41).

La pérdida de peso en los pacientes con EPOC es un fenómeno con relevancia clínica. La supervivencia del enfermo con bajo peso es significativamente menor que la del paciente que no pierde peso durante el curso de la enfermedad, siendo un valor pronóstico independiente (42).

Otro de los síntomas presentes en el paciente con EPOC es la disfunción muscular. Se observa fundamentalmente en los pacientes con enfermedad grave, aunque también puede encontrarse en fases relativamente precoces de la enfermedad (43). La función del diafragma (44) se halla alterada debido al incremento en los volúmenes pulmonares y subsiguiente acortamiento del músculo, que se aleja de su longitud óptima de contracción (45). También es debido al aumento de trabajo respiratorio.

Los músculos de las extremidades también presentan disfunción, predominantemente a nivel de las extremidades inferiores, esenciales en el mantenimiento de una correcta capacidad de esfuerzo (46). Sin embargo, los de las extremidades superiores y cintura escapular presentan una alteración menos marcada. Los factores implicados que se han sugerido son la inflamación, el estrés oxidativo, las alteraciones del estado nutricional, el desentrenamiento, la presencia de comorbilidad, la edad avanzada, alteraciones en los gases sanguíneos (hipoxia y/o hipercapnia), cambios electrolíticos y el uso de fármacos con efectos deletéreos como los esteroides (43).

Todos los síntomas físicos que presentan estos pacientes, pueden tener asimismo repercusiones psicológicas, no siendo infrecuente que estos enfermos experimenten sentimientos de ansiedad, desesperanza y depresión (47,48).

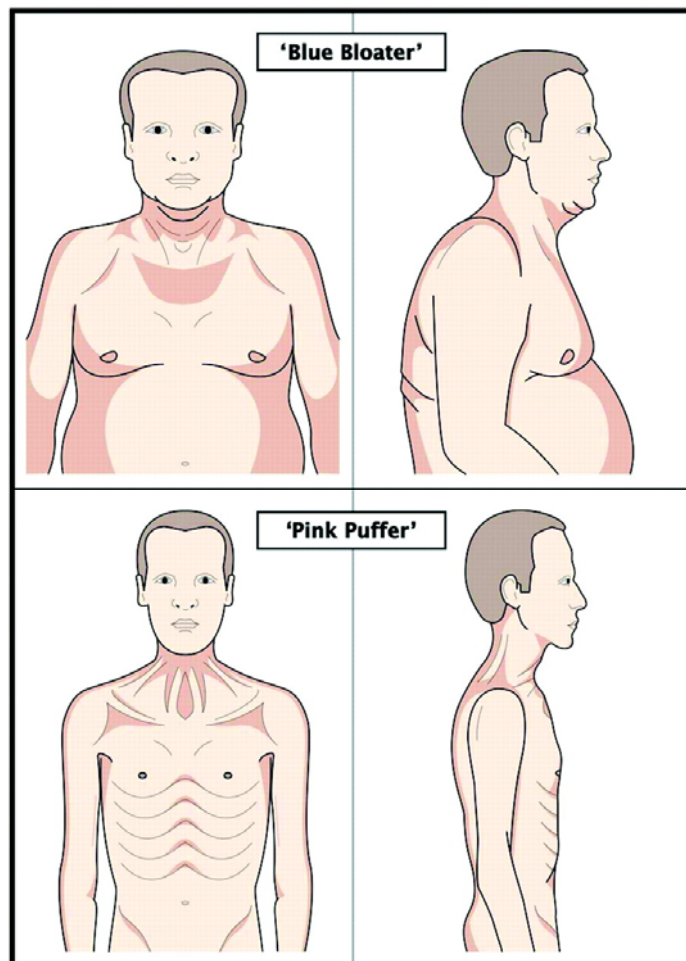
En general, se acepta que los pacientes con EPOC tienen una peor calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) que los sujetos sanos y que pacientes con otras enfermedades crónicas. La relación entre deterioro de la CVRS y la gravedad de la EPOC es débil. Sin embargo, la CVRS mantiene una muy estrecha relación con la intolerancia al ejercicio, con la disnea y con la existencia de comorbilidad. Los cuestionarios específicos más habitualmente empleados para medir la CVRS en la EPOC son el Cuestionario de las Enfermedades Respiratorias Crónicas (CRQ) (49) y el cuestionario respiratorio St. George (SGRQ) (50), disponibles en versión castellana (51,52).

#### **b. Exploración física**

A causa de la heterogeneidad de la EPOC (Figura 3), los pacientes pueden mostrar una amplia gama de fenotipos clínicos. Además, los hallazgos de la exploración física varían de acuerdo con la evolución de la enfermedad, y pueden ser normales en los estadios iniciales.

En las formas graves, es posible identificar cianosis periférica (estadios muy avanzados o situaciones de insuficiencia respiratoria aguda), espiración alargada, hiperinsuflación torácica (aumento del diámetro anteroposterior del torax , hundimiento de la traquea y de los espacios intercostales durante la inspiración), respiración con labios fruncidos, empleo de músculos accesorios (como el esternocleidomastoideo y los escalenos durante la inspiración y los músculos abdominales durante la espiración), auscultación de roncus y sibilancias o disminución del murmullo vesicular, y movimiento paradójico de las costillas inferiores. Estos hallazgos también están

presentes en otras enfermedades respiratorias crónicas, por lo que, además de su baja sensibilidad, no alcanzan una elevada especificidad.



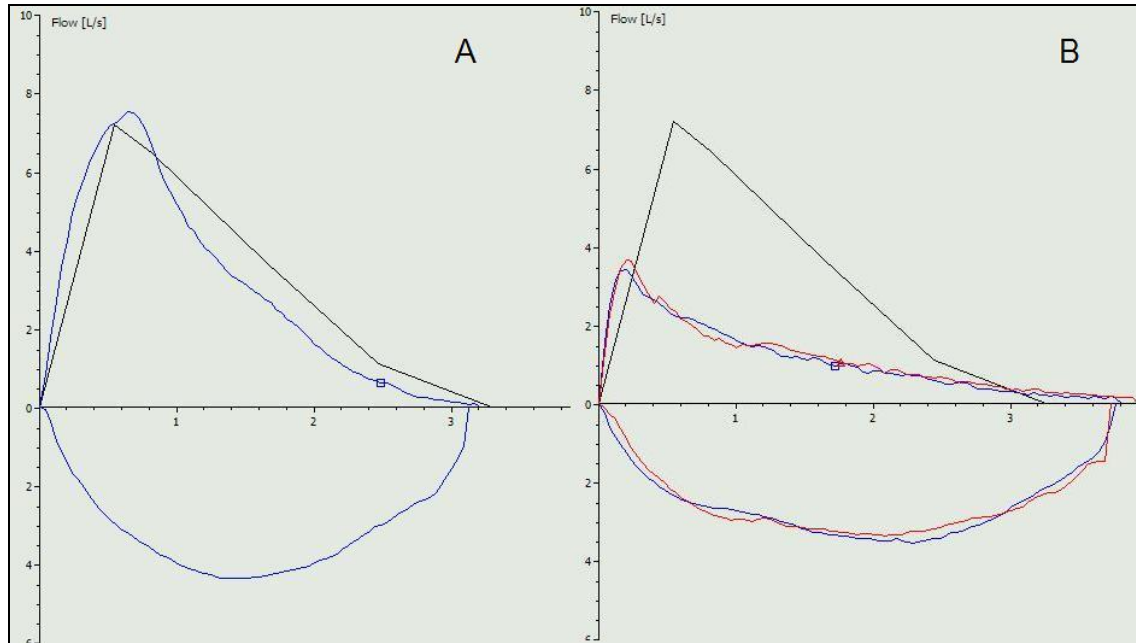
**Figura 3.** Principales fenotipos de la EPOC: bronquitis crónica y enfisema.

Algunos pacientes con EPOC grave pueden mostrar signos compatibles con *cor pulmonale* (ingurgitación yugular, refuerzo del segundo tono pulmonar, soplo de insuficiencia tricúspide, edema periférico y hepatomegalia).

Recientemente se ha comprobado que un índice de masa corporal (IMC) inferior a 25 Kg/m<sup>2</sup> se asocia a un mayor mortalidad, por lo que se recomienda su valoración periódica (42).

## 6. Diagnóstico

El diagnóstico de EPOC debe sospecharse en todo paciente fumador que presenta los síntomas típicos de la enfermedad (disnea, tos o expectoración), y debe confirmarse con la realización de una espirometría que muestre una relación  $FEV_1/FVC < 70\%$  (Figura 4).



**Figura 4.** Curva flujo-volumen de un sujeto normal (A) y de un paciente con obstrucción al flujo aéreo (B)

Parece lógico pensar, que la sospecha diagnóstica y la solicitud de la espirometría sea realizada en primer lugar por los médicos de atención primaria, por la accesibilidad de los pacientes a estas consultas, siendo derivados posteriormente a consultas de neumología para la confirmación diagnóstica.



a. Evaluación inicial de la función pulmonar

Debe incluir de forma obligatoria a la espirometría forzada. Dependiendo de las circunstancias, también puede comprender la medición de los volúmenes pulmonares estáticos y de la capacidad de difusión de monóxido de carbono y la realización de una gasometría arterial.

**- Espirometría**

Es imprescindible para establecer el diagnóstico de EPOC, y debería realizarse a cualquier individuo fumador mayor de 40 años con o sin síntomas respiratorios. Mide el volumen máximo de aire espirado de manera forzada partiendo de una inspiración máxima (capacidad vital forzada o FVC) y durante el primer segundo de esta misma maniobra (volumen espiratorio forzado en el primer segundo o FEV<sub>1</sub>). Los valores encontrados se comparan con los valores de referencia basados principalmente en el sexo, edad, altura y etnia (53).

Los mayoría de pacientes con EPOC muestran una disminución tanto del FEV<sub>1</sub> como del cociente FEV<sub>1</sub>/FVC, aunque el consenso actual considera que éste último define la enfermedad. Se considera que existe obstrucción al flujo aéreo si el cociente FEV<sub>1</sub>/FVC postbroncodilatación es inferior a 0,7. Sin embargo, en sujetos mayores de 60 años se puede utilizar el límite inferior de la normalidad (54,55) para evitar el sobrediagnóstico. La diferencia entre el utilizar un parámetro u otro, y las consecuencias derivadas serán analizadas en el presente estudio.

En los estadios iniciales de la enfermedad, el flujo mesoinspiratorio (FEF<sub>25-75%</sub>) puede ser el único parámetro alterado. La curva de flujo-volumen adopta una morfología obstructiva característica, con concavidad en la porción intermedia y flujos muy bajos al final de la espiración (Figura 4).

En fases avanzadas, debido al atrapamiento aéreo, puede producirse un descenso en la FVC por lo que el cociente FEV<sub>1</sub>/FVC puede infraestimar el grado real

de la obstrucción. No obstante, el FEV<sub>1</sub> es el parámetro que mejor refleja el grado de obstrucción y que permite clasificar a la EPOC en función de la gravedad (Tabla 2).

**Tabla 2.** Clasificación de gravedad de la EPOC en función del FEV<sub>1</sub>

Grado	FEV <sub>1</sub> (% pred.)
Leve	> 80%
Moderada	50 – 80%
Grave	30 – 50%
Muy grave	< 30%

Se recomienda repetir la espirometría forzada anualmente a todos los pacientes diagnosticados de EPOC con el fin de evaluar el ritmo de pérdida de la función pulmonar (3), y de esta forma realizar modificaciones desde el punto de vista terapéutico (56,57). A su vez, las variaciones encontradas con el paso del tiempo en el FEV<sub>1</sub>, aportan información sobre el pronóstico de la enfermedad.

- Medición de los volúmenes pulmonares estáticos

Aporta interesante información adicional en muchos pacientes con EPOC. Los volúmenes pulmonares permiten evaluar el grado de atrapamiento aéreo o la coexistencia de una alteración ventilatoria de tipo restrictivo asociada. Resultan útiles en la valoración de pacientes con enfermedad moderada o grave, cuando exista sospecha de enfisema o en la valoración preoperatoria de candidatos a cirugía pulmonar.

Debe recordarse que uno de los principales mecanismos de disnea en los pacientes con EPOC es el progresivo incremento del volumen residual (RV) y de la capacidad residual funcional (FRC) secundarios a la limitación al flujo aéreo

espiratorio. La existencia de un mayor o menor grado de atrapamiento aéreo (incremento en el RV) o de una disminución en la fuerza muscular de estos pacientes (descenso en la capacidad inspiratoria y en la TLC) proporcionan información de cómo deberán orientarse los programas de rehabilitación respiratoria. En el primer caso se concentrarán esfuerzos en la respiración con los labios fruncidos y en el entrenamiento de los músculos espiratorios. En el segundo caso se priorizará el entrenamiento de los músculos periféricos, en general, y de los inspiratorios en particular.

Además, la relación entre la IC y la capacidad pulmonar total (TLC) tiene valor pronóstico (33).

- Capacidad de difusión del monóxido de carbono ( $DL_{CO}$ )

Puede ser normal, o estar disminuida por existir pérdida de superficie destinada para el intercambio de gases, como ocurre en el enfisema. Sin embargo, la reducción en la capacidad de difusión no siempre guarda una relación directa con el intercambio de gases en el pulmón ( $PaO_2$  y  $PaCO_2$ ), ya que estas variables dependen más del equilibrio ventilación-perfusión que del área de intercambio en una región más o menos extensa del pulmón.

La  $DL_{CO}$  es el parámetro funcional que mejor se correlaciona con la gravedad del enfisema pulmonar, aunque puede ser normal en casos de enfisema leve (1). Las recomendaciones para realizar su medición son las mismas que para la medición de volúmenes estáticos. Es decir, enfermedad grave o muy grave, en la valoración preoperatoria de candidatos a cirugía pulmonar y en cualquier caso de EPOC en el que se sospeche enfisema.

- Gasometría arterial

Esencial en el diagnóstico de todos los pacientes que se estudian por primera vez, sobre todo si presentan un  $FEV_1$  menor del 60% o una saturación de oxihemoglobina ( $SaO_2$ ) menor de 95% a nivel del mar. Se recomienda en el EPOC

grave o muy grave para valorar la presencia de insuficiencia respiratoria y en la indicación y seguimiento de la oxigenoterapia domiciliaria.

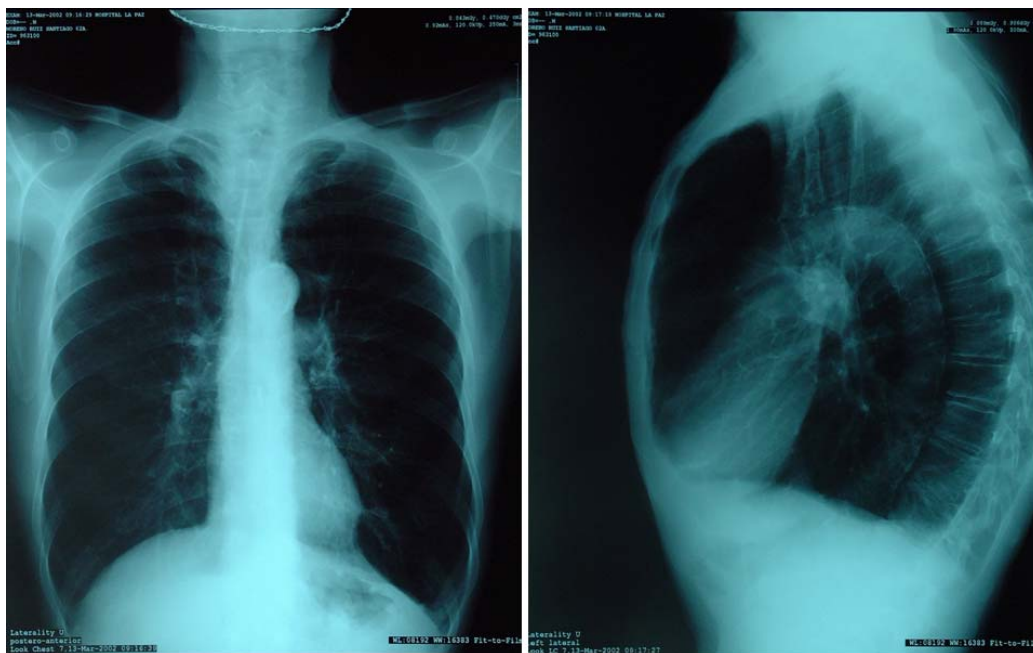
b. Pruebas complementarias

Además de la exploración funcional, el paciente con EPOC puede requerir otras pruebas complementarias. A continuación, se mencionan algunas de las más empleadas.

- *Radiografía de tórax*

Debe incluirse en el examen inicial de todo paciente con EPOC (1). Se debe solicitar siempre en proyección anteroposterior y lateral. Puede ser normal o mostrar signos de hiperinsuflación pulmonar (descenso y horizontalización de ambos hemidiafragmas y aumento del espacio aéreo retroesternal), atenuación vascular y radiotransparencia (que sugieren la presencia de enfisema), bullas, oligohemia, (engrosamiento de las paredes bronquiales e intensificación de tractos lineales en las bases) (Figura 5). En los casos de EPOC avanzada, pueden encontrarse signos de hipertensión pulmonar (58).

Se debería realizar una radiografía de tórax siempre que aparezcan nuevos síntomas o en los casos de exacerbación para descartar complicaciones como neumonías o neumotórax (1).

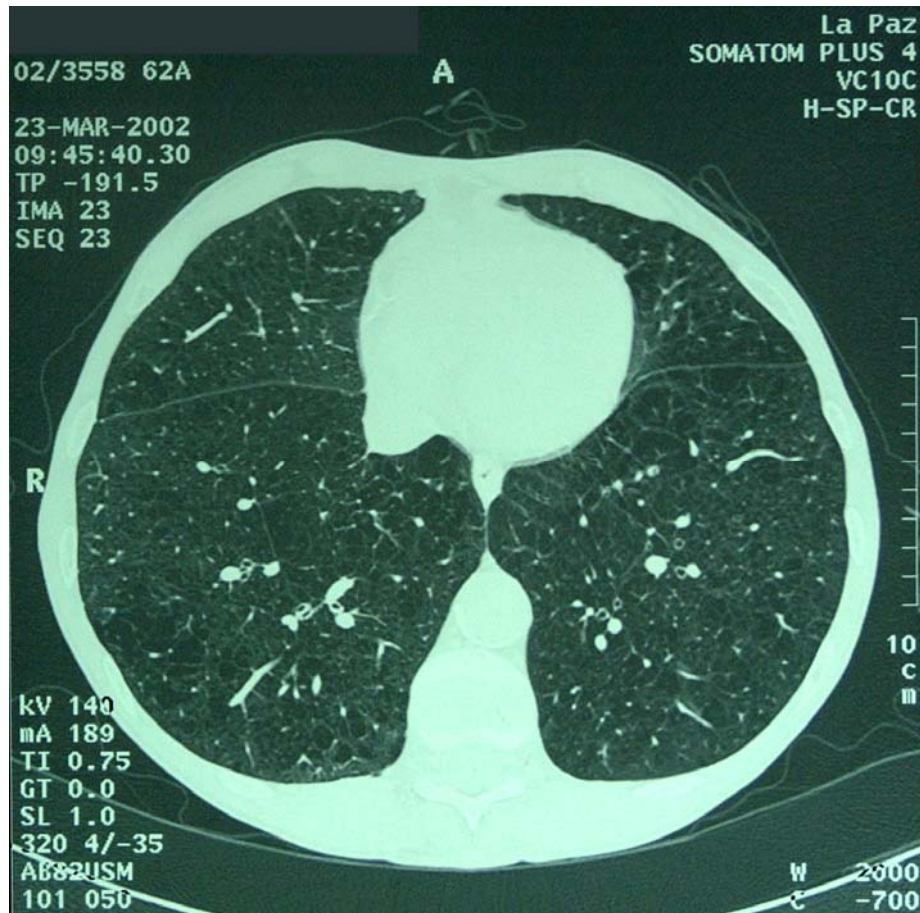


**Figura 5.** Patrón radiológico típico de la EPOC con horizontalización diafragmática, atrapamiento aéreo retroesternal y atenuación vascular

- *Tomografía axial computadorizada*

La tomografía computadorizada (TC), sobre todo de alta resolución (TCAR), puede ayudar en el diagnóstico diferencial. Presenta mayor sensibilidad que la radiografía de tórax para el diagnóstico de enfisema, incluso cuando es moderado (59). Diferencia el enfisema panacinar del centroacinar (Figura 6) y permite evaluar la presencia de bullas y su tamaño.

Está indicada en el estudio prequirúrgico de resección de bullas, de cirugía de reducción de volumen o de trasplante pulmonar, y para el diagnóstico de procesos concomitantes (bronquiectasias o neoplasias).



**Figura 6.** Tomografía torácica de alta resolución de un paciente con EPOC. Se aprecian unas lesiones sugestivas con enfisema centroacinar.

- *Electrocardiograma*

Aporta información sobre patología cardíaca asociada (isquemia, arritmias o signos de hipertrofia). Es poco sensible para valorar hipertrofia ventricular derecha, por la modificación que establece la presencia de hiperinsuflación. Los signos clásicos de *cor pulmonale crónico* (desviación a la derecha del eje del QRS, amplitud de la onda P > 0,20 mV y patrón S<sub>1</sub>S<sub>2</sub>S<sub>3</sub>) son poco sensibles, pero resultan específicos y son predictores de mortalidad (60).

- *Ecocardiograma*

Indicado si se sospecha hipertensión pulmonar o para el estudio de comorbilidad cardíaca asociada.

- *Determinaciones analíticas*

El hemograma es útil para la valoración de anemia o poliglobulias asociadas. Se recomienda la determinación de la concentración plasmática de alfa-1 antitripsina en los pacientes jóvenes con EPOC o en quienes tengan una historia familiar muy sugestiva. Si la concentración estuviese reducida, se determinaría también el fenotipo.

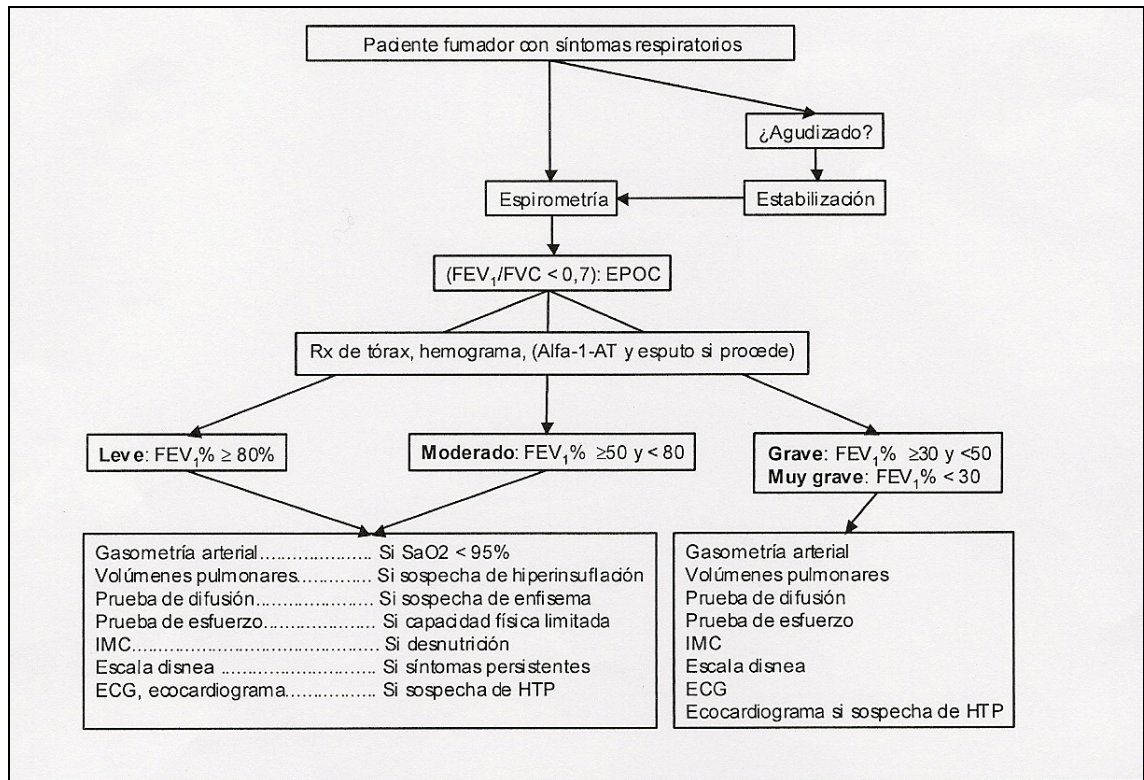
- *Cultivo de esputo*

Únicamente en los casos de exacerbación para determinar la flora bacteriana colonizante, o en los pacientes que presenten esputo purulento persistente.

- *Pruebas de ejercicio*

Se relacionan con la capacidad física de los pacientes. Una de las modalidades es la prueba de la marcha de los seis minutos ("*6'-walking test*"). Es un examen sencillo que se correlaciona con las mediciones objetivas de la actividad física habitual (61). Están indicadas en los casos de EPOC grave, en la evaluación de los distintos tratamientos aplicados, en la valoración del riesgo quirúrgico, en la evaluación de la capacidad laboral y en cualquier paciente muy sintomático o con actividad física muy disminuida a pesar de realizar un tratamiento correcto.

La figura 7 muestra un algoritmo propuesto para el manejo inicial del paciente con EPOC, destacando las pruebas complementarias recomendadas según los hallazgos encontrados.



**Figura 7.** Evaluación inicial del paciente con EPOC. Tomado de la Recomendación SEPAR-ALAT sobre diagnóstico y tratamiento de la EPOC (33).



## **7. Tratamiento**

La EPOC es una enfermedad progresiva en la que existe un empeoramiento de la función pulmonar con el paso del tiempo a pesar de realizar correctamente las distintas medidas terapéuticas. Ninguno de los tratamientos existentes ha demostrado reducir la pérdida de función pulmonar a lo largo del tiempo, lo que caracteriza a esta enfermedad, pero si tener controlados los síntomas.

### **a. Medidas generales**

#### **- Abandono del tabaco**

Se trata de la intervención preventiva y terapéutica más importante. Un consejo breve a un fumador (de tres minutos de duración) puede ser eficaz con una tasa de cesación del 5 al 19% (62). En los casos necesarios, se realizará terapia sustitutiva con nicotina, bupropion o varenicline.

#### **- Vacunaciones**

Se recomienda la vacunación antigripal anual, que disminuye la morbilidad durante los periodos epidémicos (63). Por el contrario, la recomendación de la vacunación antineumocócica no es generalizada. Parece resultar más útil en pacientes de edad avanzada, por la disminución de la posibilidad de bacteriemia.

### **b. Broncodilatadores**

Los broncodilatadores más utilizados en el tratamiento de la EPOC son los anticolinérgicos y los agonistas beta-2 adrenérgicos, mientras que las metilxantinas se emplean con menor frecuencia. La elección depende de la disponibilidad y de la respuesta clínica, pero en todos los casos siempre es preferible la utilización de la vía inhalatoria. Todos los broncodilatadores han demostrado aumentar la capacidad de ejercicio, sin que se produzcan cambios significativos en el FEV<sub>1</sub> (64,65).

Los anticolinérgicos comercializados en España son el bromuro de ipratropio y el bromuro de tiotropio. Reducen el número de exacerbaciones (66) y aumentan la efectividad de la rehabilitación respiratoria (67).

Los agonistas beta-2 adrenérgicos de mayor selectividad son el salbutamol y la terbutalina. En la actualidad también se dispone de agonistas de acción prolongada (salmeterol, formoterol e indacaterol), cuyo efecto tiene una duración de 12 a 24 horas. Estos mejoran el cumplimiento terapéutico del paciente, por lo que están indicados en pacientes con síntomas persistentes, en monoterapia o asociados a los anticolinérgicos.

Por su toxicidad y menor eficacia broncodilatadora, las metilxantinas deben considerarse tratamiento de segunda línea, siempre que se compruebe mejoría clínica sin aparición de efectos secundarios considerables. Se recomienda emplear dosis que proporcionen una concentración sanguínea entre 5 y 15 µg/mL. Se debe monitorizar las concentraciones pico en sangre cada 6-12 meses.

La combinación de broncodilatadores puede mejorar la eficacia y disminuir el riesgo de efectos adversos en comparación con el aumento de dosis de un solo broncodilatador (12)

#### c. Corticosteroides inhalados

Parece comprobado que disminuyen el número de exacerbaciones y mejoran los síntomas, aunque son poco eficaces en la prevención del deterioro funcional (68, 69). Sus indicaciones en la EPOC se limitan a las siguientes situaciones (1):

- Pacientes con respuesta favorable a una prueba terapéutica con glucocorticoides orales o inhalados.
- Pacientes con prueba broncodilatadora positiva.
- Pacientes con EPOC grave ( $FEV_1 < 50\%$ ), con exacerbaciones frecuentes, en las que se requiera tratamiento con glucocorticoides orales o inhalados.

Las dosis recomendadas que han demostrado efectos beneficiosos son budesonida 400µg/12 horas o fluticasona 500µg/12 horas. La combinación con un agonista beta-2 adrenérgico de acción prolongada es más efectiva que el uso de ambos por separado (70).

d. Tratamiento sustitutivo con alfa-1-antitripsina

Todavía no puede generalizarse su indicación, debido a que los efectos beneficiosos son insuficientes y su coste económico muy elevado.

e. Mucolíticos y antioxidantes

Los pacientes con esputo viscoso podrían beneficiarse del empleo de mucolíticos aunque los beneficios globales parecen ser escasos. Los antioxidantes, en particular la N-acetilcisteína, reducen el número de exacerbaciones en los pacientes con agudizaciones recurrentes (71).

f. Rehabilitación

Mejora la calidad de vida de los enfermos con EPOC, la disnea y la tolerancia al esfuerzo, aunque no parece modificar la supervivencia (1).

g. Oxigenoterapia

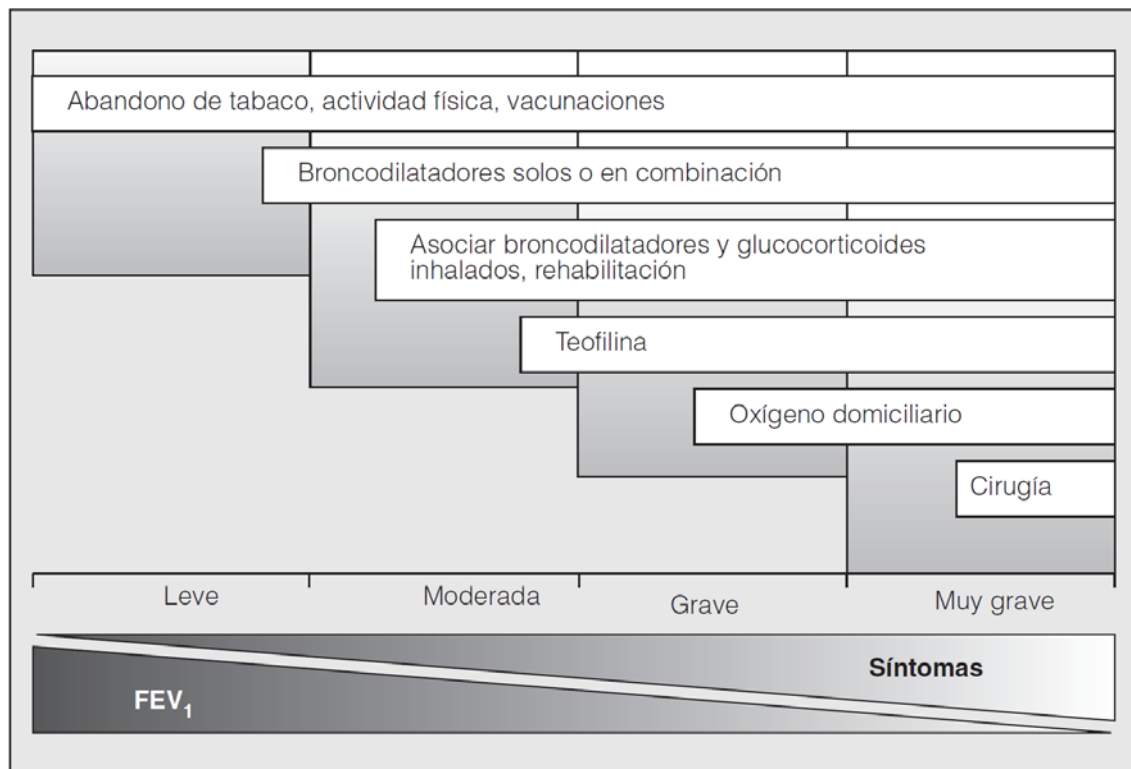
La oxigenoterapia utilizada durante más de 15 horas al día en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica ha demostrado que aumenta la supervivencia (72). En fases avanzadas de la enfermedad reduce la poliglobulia asociada y mejora la hipertensión pulmonar así como las condiciones neuropsicológicas de los pacientes.

Se recomienda utilizar sistemas portátiles que permitan el suministro durante el esfuerzo para facilitar la deambulación y potenciar el cumplimiento durante el mayor número de horas posibles.

#### h. Tratamientos quirúrgicos

Los procedimientos quirúrgicos que se pueden considerar para el tratamiento de la EPOC son la bullectomía, la cirugía de reducción de volumen pulmonar y el trasplante de pulmón, todos ellos capaces de mejorar la función pulmonar y la calidad de vida (1,33). En cualquier caso, sus indicaciones son muy seleccionadas, debido a la alta morbilidad asociada.

En la Figura 8, se muestra un esquema del tratamiento recomendado para el paciente con EPOC estable en función de su gravedad (33). Muchas de las actitudes terapéuticas pueden ser iniciadas desde las consultas de atención primaria, derivándose a los pacientes a las consultas de neumología con el fin de tratar complicaciones, optimizar tratamientos, realizar tratamientos más complejos en la enfermedad grave o con el fin de excluir otras patologías.



**Figura 8.** Tratamiento recomendado para el paciente con EPOC estable en función de su gravedad. Tomado de la Recomendación SEPAR-ALAT sobre diagnóstico y tratamiento de la EPOC (33).

## **B. REPERCUSIÓN GLOBAL DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA**

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica, es un trastorno reconocido desde el siglo XVIII. Sin embargo, hasta el año 2001 únicamente existían 32 estudios publicados sobre la prevalencia de dicha enfermedad. Se trata de una enfermedad crónica, que causa gran morbilidad, mortalidad y un elevado coste socio-sanitario en todo el mundo.

En la actualidad, han surgido distintos grupos de investigadores con iniciativas comunes para poder conocer mejor la evolución de la enfermedad, su prevalencia y el impacto socio-económico de la misma. A pesar de esto, los análisis epidemiológicos resultan difíciles de realizar, debido a las dificultades conceptuales y de diagnóstico que dicha enfermedad comporta, con el consiguiente infra o sobrediagnóstico, dificultando el abordaje del tema y la comparación de resultados entre los distintos estudios.

A pesar de estas dificultades, a nivel internacional se está viviendo un aumento de prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica influida por varias circunstancias. Es conocido que el factor predisponente por excelencia es el tabaco, y que a pesar de que el desarrollo de la EPOC puede prevenirse mediante el abandono del consumo del mismo, éste ha experimentado en los últimos años un notable aumento (sobre todo por la incorporación de las mujeres a dichos hábitos) unido a la iniciación cada vez más temprana en el consumo de tabaco. Esto, sumado al envejecimiento paulatino de la población, conllevan a un aumento en la prevalencia de EPOC.

Otros objetivos de investigación es el mejor conocimiento de otros factores de riesgo conocidos para el desarrollo de la enfermedad, como la contaminación medioambiental, exposición a humos, polvo, productos químicos o vapores, así como

el padecimiento de otras enfermedades pulmonares previas, o la identificación de distintos fenotipos genéticos.

## **1. Prevalencia**

Algunas estadísticas sugieren que en el mundo puede haber hasta 600 millones de personas que sufren EPOC (73) y en Europa, hasta un 10% de la población pueden padecer esta enfermedad (74). Además se pronostica que la EPOC crecerá más rápidamente que el resto de enfermedades pulmonares incluidas el asma o el cáncer de pulmón.

A pesar de estos datos tan alarmantes, los estudios epidemiológicos muestran que la EPOC está insuficientemente diagnosticada y tratada. En este hecho concurre una falta de interés del paciente por acudir al médico, por considerar normales algunos síntomas de la enfermedad como la tos o la expectoración, buscando ayuda médica cuando la enfermedad se encuentra en estadios avanzados o hace su aparición como síntoma la disnea, bien basal o en el curso de una reagudización (15). Pero la limitación más grave para el adecuado diagnóstico de la EPOC radica en la escasa implantación de la espirometría, tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de la enfermedad, fundamentalmente en el ámbito de la Atención Primaria (75,76).

Por otro lado, si atendemos a la dificultad existente en cuanto a la unificación de criterios de la enfermedad, en algunas estadísticas podría tratarse de un enfermedad sobre-diagnosticada. Existen casos en los que se realiza un diagnóstico basado en la presencia de síntomas, y en otros muchos, por la presencia de limitación al flujo aéreo existente en la espirometría, pero con la utilización de distintos criterios:  $FEV_1/FVC < 0,7$ ,  $FEV_1/FVC < \text{límite inferior de la normalidad (LIN)}$ ,  $FEV_1/FVC \text{ post-broncodilatador} < 0,7$ .

En el momento actual, la normativa GOLD mantiene como criterio diagnóstico de EPOC un  $FEV_1/FVC \text{ post-broncodilatador} < 0,7$  (77) pudiendo ser clasificada en

moderada, grave y muy grave según correspondan los valores de FEV<sub>1</sub> del 50-80%, el 30-50% y menos del 30%, respectivamente.

En nuestro país, el primer intento riguroso de conocer la prevalencia de la enfermedad fue el estudio IBERPOC (78). Dicho estudio, realizado en 1998, ha permitido conocer la epidemiología de la EPOC y sentar las bases para que el diagnóstico y tratamiento se realice sobre unos datos reales. Este proyecto consistió en un estudio epidemiológico transversal, multicéntrico, de base poblacional, con selección probabilística de los participantes a partir de las poblaciones correspondientes a siete zonas geográficas diferentes (Madrid, Burgos, Cáceres, Oviedo, Vizcaya, Manlleu y Sevilla) que comprendían poblaciones rurales y urbanas con climas variables. De una población diana de 236.412 sujetos entre 40 y 69 años, se extrajo de forma aleatoria una muestra estratificada por género y edad. El diagnóstico de EPOC se basó en la ausencia de un diagnóstico de asma y en la presencia en la espirometría de una obstrucción no reversible con broncodilatadores, definida de acuerdo a los criterios de 1995 de la *European Respiratory Society* (ERS) que consideraban EPOC un cociente FEV<sub>1</sub>/FVC < 88% del teórico en varones y < 89% del teórico en mujeres. Los resultados del estudio IBERPOC mostraron una prevalencia global del 9,1%. Estas cifras, extrapoladas a la población española, según los datos del censo español de 1997, suponen que 1.228.000 ciudadanos entre 40 y 69 años padecen la enfermedad.

La EPOC es tres veces y media más frecuente en varones que en mujeres, aunque los cálculos actuales prevén que en el futuro serán más las mujeres con riesgo de desarrollarla, debido al incremento en el número de fumadoras que se ha producido durante la década de los años 1970-1980 (1).

El consumo de tabaco entre los enfermos también es muy variable en función del género, con un 76% de mujeres no fumadoras frente a un 23% de hombres. La prevalencia más elevada, teniendo en cuenta el género, la edad y el consumo de tabaco corresponde a varones, mayores de 60 años y fumadores de más de 30

paquetes x año. En hombres, se demuestra una relación dosis-efecto en función de la edad y del consumo de tabaco. En las mujeres, en cambio, no se encuentra esta relación, probablemente porque el número de mujeres que fuman más de 15 paquetes x año es muy bajo (8% del grupo estudiado). De los pacientes identificados como EPOC, un 22% tenía enfermedad grave, un 40% moderada y el 38% restante leve.

Las diferencias locales identificadas en el estudio IBERPOC en la prevalencia de la enfermedad resultaron muy marcadas, oscilando del 4,4% (Cáceres) al 18% (Manlleu, Barcelona), lo que invita a pensar en la posible influencia de factores ambientales relacionados con la enfermedad.

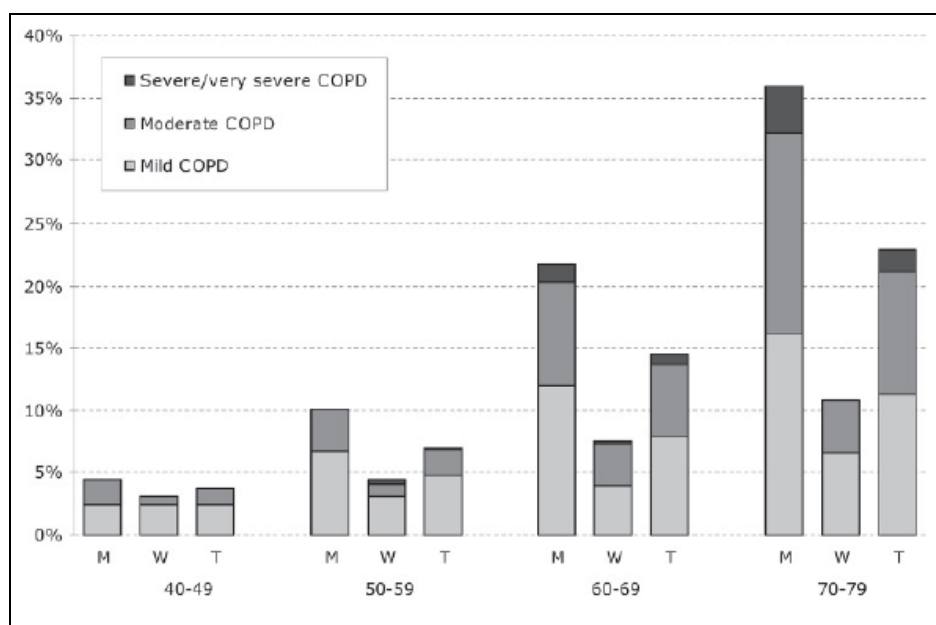
En otros estudios realizados en España, las cifras de prevalencia encontradas son más o menos similares. Brotons et al (79) describieron una prevalencia de 9,1% en población general de 35 a 65 años. Marco et al (80) identificaron una prevalencia del 7,5% para varones de entre 40 y 60 años. A su vez, Jaén et al (81) hallaron una prevalencia del 12,1 % para población mayor de 40 años. A pesar de ser cifras semejantes, en cada uno de ellos se utilizaron distintos criterios diagnósticos.

El último análisis realizado en España con este mismo propósito es el estudio EPI-SCAN (82). Se trata de un estudio transversal, multicéntrico, de base poblacional, con selección probabilística de los participantes distribuidos en diez ciudades de la geografía española, con diferencias climáticas y socio-económicas. Participaron un total de 3802 individuos, y se demostró una prevalencia del 10,2%, según los criterios diagnósticos definidos por la GOLD (Figura 9). La enfermedad es también más elevada en varones (15,1%) que en las mujeres (5,6%), detectándose una mayor prevalencia en edades superiores a los 77 años (22,9%) y en personas fumadoras o ex fumadoras sobre todo si la cantidad es superior a los 30 paquetes-año. La prevalencia de EPOC en sujetos que nunca han fumado resultó del 6,1%.

Según los estadios de la clasificación GOLD, el estudio EPI-SCAN describe una distribución de gravedad de la EPOC en nuestro país según las siguientes



proporciones: 56,4% estadio I, 38,3% enfermos en el estadio II, 4,6% en el III y 0,5% en el IV.



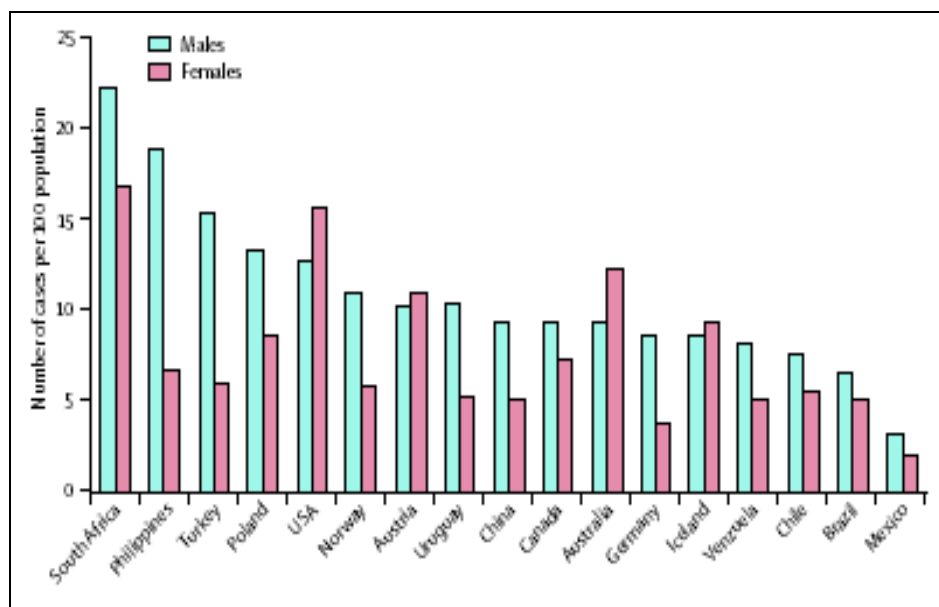
**Figura 9.** Prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica según los distintos estadios clasificados por grupos de edad y sexo. Abreviaturas: M=hombres, W=mujeres, T=total. Tomado de Miravittles et al (82).

A nivel internacional, en el año 2002, surgió el proyecto *Burden of Lung Disease* (BOLD) (83), dentro de la iniciativa GOLD (12), que estima la prevalencia de la EPOC mediante métodos estandarizados, en distintos países del mundo como Polonia, Austria, Alemania, China o Canadá. Se trata de un estudio transversal, aleatorio, que utiliza como criterios de EPOC los definidos por la GOLD, que incluye un total de 9.425 participantes de los cinco continentes. La prevalencia de la enfermedad definida como estadio I o superior de la GOLD oscila entre el 11,5% y el 26,1% según el área geográfica. En estadio II o superior es del 10,1%. También se encuentran diferencias en cuanto al sexo, pero en este caso, menor que en los estudios anteriormente citados con un 11,8% para los varones y un 8,5% para las mujeres.

Se objetiva un aumento de prevalencia con la edad y con los años de exposición al tabaco, pero estos dos factores de riesgo no son suficientes para explicar las diferencias encontradas entre algunos países, por lo que se postula la influencia de otros factores de riesgo como las exposiciones industriales, ambientales o domésticas.

La iniciativa de la Sociedad Latinoamericana del Tórax (ALAT), para conocer mejor la prevalencia de la EPOC es el Proyecto Latinoamericano para la Investigación de la Obstrucción Pulmonar (PLATINO) (84), que contó con la participación de 5 países latinoamericanos: Brasil, México, Uruguay, Chile y Venezuela (85). En dicho estudio, la prevalencia de pacientes con estadio I o superior osciló entre el 7,8% y el 19,7%. En pacientes con estadio II o superior fue del 2,6% al 7,1%.

La prevalencia estimada para los países, y las diferencias existentes entre sexos se muestran en la Figura 10.



**Figura 10.** Prevalencia estimada para estadios II o superior de la GOLD para EPOC. Modificado del proyecto BOLD (83) y del estudio PLATINO (84).

En otro de los estudios más importantes, realizado en Japón, el estudio NICE (86), se identifican tasas de prevalencia del 10,9%, estando previamente diagnosticados el 9,2% de los sujetos.

Todos los estudios presentados demuestran tasas de prevalencia para la EPOC elevadas, cercanas al 10%, y con expectativas de un posible aumento previsto para los próximos años, secundarios al envejecimiento global de la población así como por la incorporación de la mujer en el hábito tabáquico.

a. Infra-diagnóstico

A pesar de existir en la actualidad cifras tan elevadas de prevalencia, muchos de los estudios realizados coinciden con la existencia de una alta tasa de infra-diagnóstico de la enfermedad, condicionada por distintos factores. Algunos de ellos son atribuibles a los propios pacientes, por no consultar por los síntomas y otros a los profesionales sanitarios, por no realizar un diagnóstico correcto.

En España el porcentaje de casos de EPOC que permanecen sin diagnosticar alcanzó el 78,2% en el estudio IBERPOC (77), el 73% en el estudio EPI-SCAN (82) y el 65% en el estudio de Jaén et al (81), cifras en todos los casos muy elevadas. Incluso en el estudio IBERPOC, sólo el 49% de los pacientes con EPOC grave realizaban algún tipo de tratamiento.

A nivel internacional, el estudio realizado en EEUU, *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NAHNES-III), también comprobó que, el 70% de los pacientes con obstrucción al flujo aéreo nunca habían sido diagnosticados de EPOC (87).

Estos datos muestran la necesidad de mejorar el diagnóstico, fundamentalmente en el ámbito de la atención primaria, por tener a este nivel asistencial, una mayor posibilidad de detección de la enfermedad, en estadios poco avanzados y poder adoptar las medidas necesarias adecuadas, para retrasar el desarrollo de la enfermedad.

El proyecto PADO (Programa de Aumento de Diagnóstico de EPOC en Atención Primaria) (88), estudio de cribado destinado a identificar pacientes con obstrucción fija del flujo aéreo, realizado en el ámbito de la atención primaria en diferentes áreas básicas de salud repartidas por toda España, demuestra que el cribado es posible, y que permite detectar hasta un 22% de posibles casos entre población fumadora mayor de 35 años. Estos resultados son semejantes a los obtenidos en los EEUU en el *Lung Health Study* (89) con cifras del 20%, y a las encontradas en el programa DIMCA de los Países Bajos (90) que también detectan un 20% de pacientes con obstrucción persistente al flujo aéreo (ambos estudios en población adulta).

Por este motivo, se puede afirmar que la EPOC es una enfermedad con una elevada prevalencia, pese al escaso diagnóstico, y por tanto supone una carga socioeconómica muy elevada en comparación con otros trastornos, especialmente otras enfermedades pulmonares (91) y que además puede aumentar en los próximos años.

Como causas del escaso diagnóstico de la enfermedad se postulan, el no consultar a los facultativos, por causas que los pacientes puede considerar como “normales” o asociados al tabaco, como la tos o la expectoración, así como la baja utilización de pruebas de función respiratoria (espirometría) por falta de formación o falta de accesibilidad a dichas pruebas (en menor medida), fundamentalmente por parte de los médicos de atención primaria por ser este el primer nivel asistencial aunque también existen cifras sobre la escasa utilización de la espirometría como método diagnóstico en consultas de especializada (92).

#### b. Sobre-diagnóstico

No menos importante que los casos no diagnosticados de EPOC, es el inverso, los casos diagnosticados como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que no padecen la enfermedad. Existe un elevado porcentaje de personas con diagnóstico de

EPOC no habiéndose confirmado la enfermedad con la realización de una espirometría.

En un estudio realizado en España con pacientes incluidos en el estudio IDENTEPOC (92), se evalúa la prevalencia de la enfermedad y las características de los pacientes diagnosticados en dos niveles asistenciales, en atención primaria y neumología de todo el territorio nacional. Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal y multicéntrico. Los resultados encontrados, muestran como el porcentaje de pacientes correctamente diagnosticados de EPOC por espirometría es del 11,1% en atención primaria y del 51,2% en neumología. Se utilizaba un criterio diagnóstico de forma errónea en muchos de los casos. En atención primaria, un 38,6% de los pacientes son diagnosticados por criterio clínico radiológico, sin confirmación funcional, y un 10,2% en las consultas de neumología.

Parecen cifras poco adecuadas en ambos casos. Citar como posible justificación para la no realización de la espirometría que, únicamente el 49,1% de los médicos de atención primaria disponían en dicho estudio de un espirómetro, frente al 97,8% en la atención especializada. Además de presentar cifras inferiores al 30% en cuanto a disponer de controles de calidad o ayuda de algún técnico encargado de realizar la prueba, frente a cifras superiores al 85% en las consultas de neumología.

Es necesario hacer hincapié en que la historia clínica y la radiografía de tórax pueden ayudar a realizar un diagnóstico de sospecha de la enfermedad, pero en ningún caso pueden establecer el diagnóstico. Es necesario utilizar el espirómetro con una técnica adecuada, y que periódicamente se compruebe que cumple los criterios de calidad exigidos.

En definitiva, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es una enfermedad de elevada prevalencia a nivel internacional, cuya causa principal es el tabaco. Debido al envejecimiento progresivo de la población, con previsiones que indican que la población española alcanzará su crecimiento máximo en 2050 y su envejecimiento máximo en 2060 (93), unido al incremento de la población con riesgo de desarrollar la

enfermedad, fundamentalmente desde la incorporación de la mujer al hábito tabáquico, se considera que asistiremos a un alarmante aumento de la enfermedad en nuestro medio, con las consecuencias socioeconómicas que ello conlleva.

## **2. Mortalidad**

La definición imprecisa y variable de la EPOC ha hecho difícil cuantificar su morbi-mortalidad tanto en países desarrollados, como en aquellos en vías de desarrollo. Los datos de mortalidad también la infravaloran como causa desencadenante del fallecimiento, debido a que es frecuentemente citada como un factor contribuyente y no como la causa subyacente de muerte. Incluso puede no ser mencionada en absoluto. No obstante la morbi-mortalidad en los pacientes con EPOC, es creciente en todo el mundo. Las causas predominantes de muerte varían en función de la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo. La insuficiencia respiratoria es la principal pero las causas cardiovasculares, la infección pulmonar, la enfermedad tromboembólica, el cáncer de pulmón y las neoplasias en otras localizaciones son responsables de un porcentaje importante de muertes (91).

En estos momentos, la EPOC es la cuarta causa de muerte a nivel mundial (94), según cifras de la OMS (Organización Mundial de la Salud), precedida del cáncer, enfermedades cardiovasculares y enfermedades cerebrovasculares, aunque está previsto que aumente. Es la causa de muerte de más rápido crecimiento en las economías desarrolladas del mundo y la previsión es que se sitúe en tercer lugar antes de 2020 (95). Se pronostica que la EPOC crecerá más rápidamente que todas las demás enfermedades pulmonares, incluidas el asma y el cáncer de pulmón (94). Se prevé que para el 2030, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica sea la causa del 7,8% de todas las muertes, representando un 27% de las muertes relacionadas con el tabaco (96)

En España, se estima que cada año mueren más de 18.000 personas debido a esta enfermedad (97), ocupando un rango intermedio dentro de los 19 países de la

Unión Europea que aportan cifras de mortalidad para la EPOC. Nuestro país se sitúa en la octava posición en los varones y en posiciones más bajas en mujeres (98,99).

A nivel internacional, según datos procedentes del estudio BOLD (83), la menor tasa de mortalidad por EPOC la presenta Japón con 4,4/100.000, y la mayor China (130,5/100.000 habitantes), para porcentajes semejantes en cuanto a prevalencia de dicha enfermedad (16,4% frente a 15,3% para hombres y 5% frente a 7,6% para mujeres, respectivamente). Estas cifras sugieren la implicación de otros factores asociados en el desarrollo de mortalidad, posiblemente la presencia de diversas comorbilidades.

El Estudio del Impacto Global de las Enfermedades auspiciado por la Organización Mundial de la Salud ha estimado la repercusión de la mortalidad e invalidez atribuibles a las principales enfermedades y lesiones, utilizando una medida compuesta por el impacto de cada problema de salud, conocido como “año de vida ajustado por invalidez” (*Disability-Adjusted Life Year*, DALY), equivalente a la suma de los años perdidos por mortalidad prematura y aquellos otros vividos con incapacidad, ajustados por la gravedad de la propia incapacidad. Según estas proyecciones, la EPOC pasará de ser la décimosegunda causa mundial de pérdidas DALY en 1990, a convertirse en la quinta causa en 2020, por detrás de la cardiopatía isquémica, la depresión mayor, los accidentes de tráfico y la enfermedad cerebrovascular (95,100).

#### a. Causas de muerte

Diversos estudios coinciden en encontrar una mortalidad por causas no respiratorias más elevadas en los pacientes que presentan EPOC leve-moderado (101-104), siendo la mortalidad por causas respiratorias más frecuente, en la EPOC grave (101-104,106-108).

Uno de los estudios más ambiciosos realizados para evaluar las causas de mortalidad por enfermedad obstructiva crónica, es el ensayo clínico TORCH (108), que incluyó a 6.000 pacientes de 42 países del mundo pertenecientes a los cinco

continentes, con EPOC moderada a grave, edades comprendidas entre los 40 y 80 años y antecedentes de tabaquismo durante diez o más años. Eligió la mortalidad por todas las causas, como el criterio principal de valoración, y de esta forma, trató de comprobar las modificaciones que pudiera ejercer el tratamiento combinado de salmeterol-fluticasona. Al elegir la mortalidad por todas las causas, elimina la posibilidad de equivocación o de diferencias para la codificación de la causa de muerte, existentes entre los distintos países. Además se creó una comisión llamada Comisión de Desenlaces Clínicos (*Clinical Endpoint Committee*) independiente para determinar con mayor exactitud las causas de muerte.

Las causas de muerte encontradas fueron: enfermedad respiratoria 35%, enfermedad cardíaca 27%, cáncer 21%, otras 10% y en un 7% de los casos no se pudo determinar.

En otro estudio, realizado en Estados Unidos, que incluyó un total de 15.759 pacientes, en el que se estratifica a los pacientes por estadios GOLD, se demostró que la causa de fallecimiento de los pacientes en estadio III-IV, era de origen respiratorio en un 31,5% de los casos, por cáncer de pulmón el 23,9%, por enfermedad cardiovascular en el 13% y por otras causas en el 31,5 %. Sin embargo, sólo el 3,5% de las muertes de pacientes en estadio II eran de causa respiratoria (101).

Estos datos podrían sugerir que la EPOC en ocasiones, puede comportarse como una enfermedad asociada, capaz de contribuir o favorecer la mortalidad por otra enfermedad.

#### b. Factores pronósticos de mortalidad

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica conlleva implícita la existencia de importantes manifestaciones sistémicas capaces de condicionar el pronóstico. Los principales factores pronósticos de mortalidad se relacionan con la edad, la gravedad de la EPOC (estadio GOLD y *cor pulmonale* crónico) y la estancia hospitalaria previa (104), aunque existen otros muchos.



- *Edad*

Factor pronóstico no modificable, asociado a un aumento de mortalidad tanto en la enfermedad estable (104,109,110) como durante las exacerbaciones (104,111,112).

- *Sexo*

Factor pronóstico no modificable. Tras el aumento del consumo de tabaco entre la población femenina, sobre todo en los países occidentales, se ha asistido a un aumento en la prevalencia de la enfermedad obstructiva crónica entre las mujeres. Algunos trabajos demuestran que la mujer puede tener mayor susceptibilidad para desarrollar la enfermedad (113,114), desarrollarla con mayor gravedad e incluso presentar una mayor mortalidad (115). Otros estudios, sin embargo, no coinciden con estas afirmaciones (116,117).

Se postula que las diferencias puedan ser debidas a las complicaciones sistémicas, como la disfunción muscular o la depresión, que resultan más frecuentes en las mujeres (118).

- *Tabaquismo*

Pocos estudios han encontrado una relación directa entre tabaquismo y mortalidad. Probablemente se deba al estado cambiante de los fumadores, que en estadios avanzados de la enfermedad, abandonan el hábito (119). Sin embargo, si se encuentra relación entre tabaquismo acumulado (paquetes/año) y mortalidad (120).

No obstante el abandono del tabaco, es el único tratamiento que ha demostrado reducir la mortalidad y frenar la pérdida de función pulmonar (103,121).

- *Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>)*

La medida que mejor refleja la limitación al flujo aéreo es el FEV<sub>1</sub>, por este motivo, numerosos estudios han demostrado que los valores basales de los que parte el paciente con EPOC, así como la caída anual de la función pulmonar, son predictores de mortalidad y morbilidad (109,122,123). Además pequeñas disminuciones del FEV<sub>1</sub> pueden producir un aumento de 2-3 veces el riesgo de cardiopatía isquémica, ictus y muerte súbita cardíaca (124,126).

- *Hipertensión pulmonar y cor pulmonale crónico*

La presencia de hipertensión pulmonar se ha asociado a menor supervivencia (105,122,126) así como la disfunción ventricular derecha (127,128).

- *Hipersecreción bronquial crónica*

Existe controversia para considerar la hipersecreción bronquial crónica como un factor pronóstico de mortalidad establecido. Algunos estudios no lo relacionan (129) mientras que otros si lo hacen (130), incluso encontrando un riesgo relativo de 2,5 y 2 para mortalidad por enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer de pulmón respectivamente (131).

- *Disnea*

En un estudio realizado por Nishimura et al (132) se demostró que el grado de disnea fue superior a la clasificación de EPOC según función pulmonar como predictor de mortalidad.

- *Tolerancia al ejercicio*

La capacidad de ejercicio se asocia a la mortalidad con independencia de la función pulmonar (120) al igual que la prueba de la marcha de los 6 minutos también ha demostrado ser un buen indicador de riesgo de mortalidad (133,134)

- *Alteraciones nutricionales*

Se ha demostrado que un índice de masa corporal (BMI o *body mass index*) menor de 20 Kg/m<sup>2</sup> se asocia a un mayor riesgo de mortalidad, también con independencia de la función pulmonar (42,135,136), al igual que la pérdida de masa muscular.

- *Escalas multidimensionales*

Para integrar todos los principales factores pronósticos de la enfermedad, se desarrolló un índice multifactorial llamado índice de BODE (134), que incluye la valoración de cuatro parámetros enumerados a continuación.

B (índice de masa corporal)

O (obstrucción bronquial, medida por el FEV<sub>1</sub>)

D (disnea, medida con la escala MRC)

E (distancia caminada en 6 minutos)

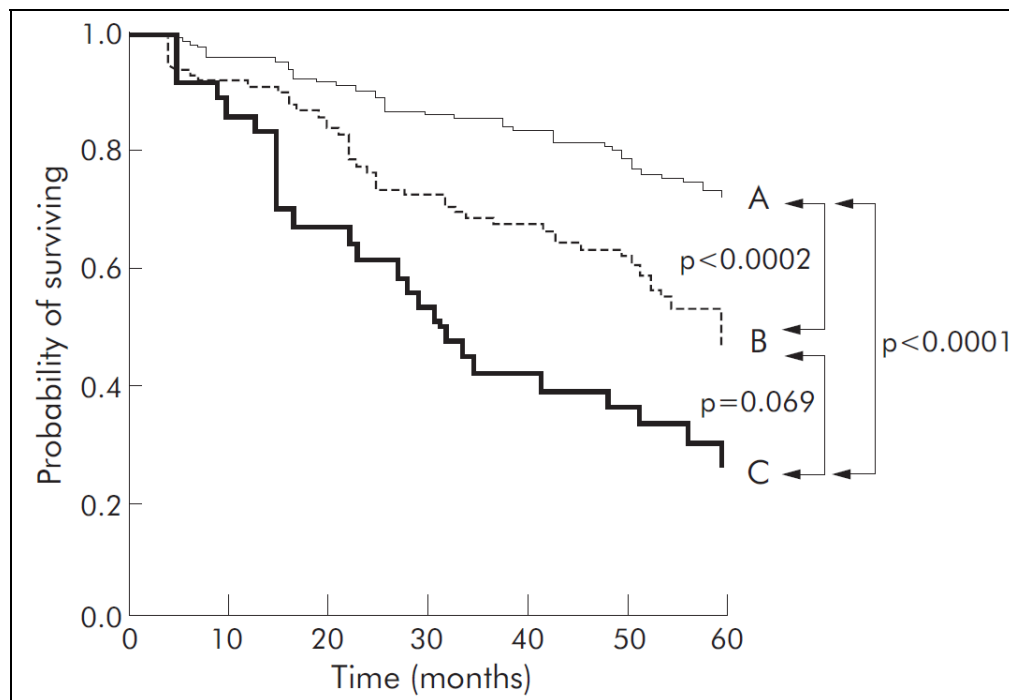
A través de una puntuación de 0 a 10 se establece un valor que es útil para estimar la probabilidad de supervivencia. Un incremento de un punto en dicho índice se asocia a un incremento del 34% de la mortalidad por todas las causas.

El índice de BODE predice mejor que el FEV<sub>1</sub> el riesgo de muerte en los pacientes con EPOC grave (134).

En un estudio reciente, llevado a cabo por Cote y Celli, sobre 246 pacientes que participaban en un programa de rehabilitación, han podido observar cómo los casos en que mejoró el BODE, la supervivencia fue mayor (137).

- Exacerbaciones

El número de exacerbaciones al año, así como la gravedad de la misma, o la necesidad de ingreso en UCI, se asocia a una mayor mortalidad (104,110). Datos recientes sugieren que la exacerbación podría ejercer un efecto directo sobre la mortalidad, independiente de la situación basal del enfermo (138).



**Figura 11.** Curvas de supervivencia de pacientes con EPOC, en función de la frecuencia de exacerbaciones graves (A=ninguna, B=1-2, C=tres o más). Tomada de Soler-Cataluña et al (110).

- Días de estancia hospitalaria durante el año previo

La estancia hospitalaria el año previo, principalmente si superaba los 60 días también constituye un factor pronóstico independiente de mortalidad.

### **3. Morbilidad**

A pesar de no existir una definición consensuada de comorbilidad, en la práctica clínica podría entenderse como el conjunto de trastornos, alteraciones o enfermedades que pueden encontrarse asociados por distintos motivos, en este caso, a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (139).

La EPOC es la décima enfermedad causante de morbilidad en el mundo, causando el 2% de la carga mundial global y se espera que aumente a menos que se pongan en marcha la toma de decisiones/ acciones urgentes por parte de las autoridades, como el abandono del tabaco (140).

Además de incrementar el coste económico de la enfermedad, la comorbilidad constituye un factor predictor de mortalidad. Las distintas comorbilidades asociadas a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica de mayor frecuencia son la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la enfermedad coronaria, el cáncer, la insuficiencia cardíaca, las infecciones respiratorias y la enfermedad vascular periférica (141)

En la actualidad, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica podría considerarse un nuevo factor de riesgo cardiovascular ya que la morbilidad por enfermedades cardiovasculares es más elevada en fumadores que presentan la enfermedad, que en los fumadores que no la han desarrollado todavía (142, 143). Algunos estudios de ámbito internacional han demostrado que los pacientes con EPOC presentan un riesgo más elevado de arritmias, cardiopatía isquémica ( tipo angina o infarto de miocardio), insuficiencia cardíaca congestiva o accidentes cerebrovasculares (143, 144), así como de hipertensión y otros factores de riesgo cardiovascular (145).

En la tabla 3, se puede observar como el porcentaje de casos de infarto, angina, o insuficiencia cardíaca congestiva resulta más elevado en los individuos con EPOC que en los fumadores que no han desarrollado la enfermedad.

**Tabla 3.** Prevalencia de distintas categorías de enfermedades de riesgo cardiovascular en individuos con EPOC, sin EPOC y sin EPOC fumadores. Modificada de Finkelstein et al (143).

<i>Variables</i>	<i>EPOC</i>	<i>Sin EPOC</i>	<i>p</i>	<i>Fumadores sin EPOC</i>	<i>P</i>
	(n=958)	(n=17.384)		(n=8.220)	
Enfermedad coronaria	16,1 (1,3)	6,1 (0,2)	<0,0001	7,5 (0,3)	<0,0001
Cardiopatía isquémica tipo angina	11,7 (1,2)	3,9 (0,2)	<0,0001	4,8 (0,3)	<0,0001
Infarto agudo de miocardio	14,8 (1,3)	4,8 (0,2)	<0,0001	6,1 (0,3)	<0,0001
Accidente cerebro-vascular	8,0 (1,0)	3,6 (0,2)	<0,0001	4,1 (0,2)	0,0002
Insuficiencia cardíaca congestiva	11,4 (1,3)	2,4 (0,1)	<0,0001	2,7 (0,2)	<0,0001
Insuficiencia venosa en extremidades inferiores	33,8 (1,9)	12,1 (0,3)	<0,0001	13,5 (0,4)	<0,0001
Arritmias	29,0 (1,6)	12,0 (0,3)	<0,0001	12,7 (0,4)	<0,0001

En este sentido, también Soriano et al (146) han observado como uno de cada tres pacientes con cardiopatía isquémica y uno de cada cinco pacientes con enfermedad cardiovascular de la población general, presentan enfermedad pulmonar obstructiva crónica, no conocida, y por tanto, no tratada.

Se postula que la inflamación sistémica de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la elevación de marcadores proinflamatorios (proteína C reactiva, fibrinógeno y factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , entre otros) sean los responsables de la existencia de dicho aumento de comorbilidades. Otros factores que podrían contribuir en la aparición de algunas enfermedades cardiovasculares, son los efectos secundarios de algunos de los tratamientos farmacológicos utilizados en dicha enfermedad, como los broncodilatadores, tanto beta-adrenérgicos como de los anticolinérgicos.

El estudio ARCE (Asociación de Riesgo Cardiovascular en la EPOC) realizado en España, multicéntrico, observacional y de corte transversal concurrente, analiza la prevalencia de factores de riesgo y comorbilidad cardiovascular asociada a pacientes diagnosticados de EPOC, según el criterio diagnóstico de  $FEV_1/FVC < 70\%$  (147). Sus resultados indican como la hipertensión, es el factor de riesgo cardiovascular más

prevalente (53,3%), seguido de dislipemia (35%), obesidad (26,9) y diabetes mellitus (22%). Con relación a la comorbilidad cardiovascular, se encontró una prevalencia del 17,1% para enfermedad vascular periférica, un 16,4% de cardiopatía isquémica y un 7% de enfermedad cerebro-vascular (147). Todas estas cifras son superiores a las presentadas por la población general para estratos similares de edad.

Tanto en relación con los factores de riesgo cardiovascular como con la comorbilidad, se observa una tendencia progresiva con la edad, pero no con la gravedad de la enfermedad pulmonar previa existente (147).

Una de las comorbilidades más relevantes de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es la enfermedad neoplásica. El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en el mundo, y el tabaco se encuentra asociado en el 90% de los casos (148). El factor de riesgo por excelencia para el desarrollo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica también es el tabaco. Por tanto EPOC y cáncer de pulmón comparten factor de riesgo. Sin embargo, la EPOC es por si misma, un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer broncogénico (149,150) afirmando que la incidencia de cáncer de pulmón es entre dos y cinco veces superior en los pacientes con bronquitis crónica o enfisema, comparados con una población de fumadores sin EPOC (151,152).

Por tanto es posible concluir afirmando que las exacerbaciones, la comorbilidad y las manifestaciones sistémicas son factores pronósticos de la enfermedad y predictores de mortalidad. La inflamación pulmonar y sistémica de la enfermedad podría ser la responsable de estas manifestaciones.

#### **4. Coste sanitario**

Los costes originados por cualquier enfermedad pueden dividirse en costes directos, generados por la propia enfermedad (realización de pruebas complementarias, gasto farmacéutico, rehabilitación o demanda de consultas

generadas) y los costes indirectos, secundarios a las bajas por incapacidad, comorbilidad y mortalidad prematura ocasionada.

Al igual que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados, también origina una importante carga económica para los sistemas de salud. El coste que genera esta enfermedad, es progresivo, sobre todo debido a la influencia de las exacerbaciones y su frecuencia más frecuentes en estadios avanzados de la enfermedad (153). En el año 2005, en Estados Unidos el coste medio por paciente con EPOC fue de 2700-5900 dólares (154).

El abordaje asistencial que genera esta enfermedad supone el 13,1% del total del gasto sanitario superado únicamente por las enfermedades cardiovasculares (155) y el coste asistencial medio que origina un paciente desde que es diagnosticado hasta su muerte es de unos 5 millones de pesetas (156).

Los costes globales de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica vienen determinados por la asistencia hospitalaria, ingresos en planta (en los distintos departamentos de medicina interna, neumología o incluso en UCI), visitas a urgencias, asistencia ambulatoria para valoraciones médicas o realización de pruebas complementarias y los distintos tratamientos realizados por los pacientes.

El tratamiento de las exacerbaciones es una parte importante del consumo de recursos por parte de estos pacientes, ya que padecen un promedio de dos agudizaciones anuales (157) pudiendo presentar más de cuatro los enfermos con obstrucción grave, y que una de cada seis acaban en ingreso hospitalario (158). Es uno de los motivos, probablemente el más importante, por el que los gastos generados por esta enfermedad, son progresivos según el estadio clínico. La tabla 4 presenta los costes directos estimados para dicha enfermedad en diferentes países (159).



**Tabla 4.** Estimación de gastos directos de la EPOC en diferentes países. Tomado de Mannino et al (159).

	PAÍS	COSTE ( por paciente y año)
Hillerman	Estados Unidos	Estadio I 1681 dólares Estadio II 5037 dólares Estadio III 10812 dólares
Dal Negro	Italia	Estadio I 151 euros Estadio II 3001 euros Estadio III 3912 euros
Miravittles	España	Estadio I 1185 euros Estadio II 1640 euros Estadio III 2333 euros
Masa	España	Estadio I-III 909 euros

A partir del estudio IBERPOC, en el que se recogieron datos retrospectivamente para un posterior cálculo de los costes de la enfermedad, Masa et al calculan un coste anual de la EPOC en España, referida al año 1997, de 238,82 millones de euros (160), y un coste directo por paciente y año para estadios I-III de la enfermedad, de 909 euros, como refleja la tabla 4. Dado que el estudio IBERPOC sólo analiza población entre 40 y 69 años, la inclusión de enfermos de mayor edad podría conducir a una mayor prevalencia y también a un mayor coste de la EPOC en España.

Según progresa la enfermedad, el gasto ocasionado, es mayor. Así el coste de la EPOC grave es siete veces superior al de la EPOC leve y tres al de la EPOC moderada. La asistencia hospitalaria supone el 41% del gasto total, siendo más frecuente en los pacientes con EPOC grave, por lo que sería necesario realizar un diagnóstico temprano de la enfermedad para reducir su progresión.

Los costes según los distintos recursos utilizados empleados en el estudio IBERPOC, referidos a 1997, se muestran en la tabla 5.

**Tabla 5.** Costes de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica según los distintos recursos utilizados. Tomada de Masa et al (160).

Recurso	Unidades	Euros	PAH/AA	PA
Asistencia hospitalaria				
Estancias	93	25.837	87,6	60,1
UCI	1	1.106	3,7	2,6
Urgencias*	29	2.542	8,6	5,9
Total asistencia hospitalaria		29.485	100	68,6
Asistencia ambulatoria				
Visitas ambulatorias	172	1.088	8,1	2,5
Radiografía de tórax	147	2.200	16,3	5,1
Espirometría	60	1.839	13,6	4,2
Análisis de sangre	304	4.147	30,7	9,6
Teofilinemia	81	1.100	8,2	2,6
Electrocardiograma	150	2.560	19	6
Gasometría	28	571	4,2	1,3
Total asistencia ambulatoria		13.505	100	31,3
Total asistencia		42.990		

PAH/AA: porcentaje sobre el total de la asistencia hospitalaria y sobre el total de la asistencia ambulatoria; PA: porcentaje sobre el total de la asistencia (hospitalaria y ambulatoria); UCI: unidad de cuidados intensivos.

\*Urgencias hospitalarias sin hospitalización.

Teniendo en cuenta el gasto ocasionado por las distintas pruebas complementarias realizadas por los profesionales médicos, llama la atención cómo las pruebas más solicitadas son los análisis de sangre, ECG y radiografías de tórax, y no las espirometrías, tan necesarias para el diagnóstico y control evolutivo de la enfermedad.

En cuanto al gasto farmacológico ocasionado, en la tabla 6, se observa que la oxigenoterapia fue siete veces menor que el gasto del tratamiento farmacológico habitual, donde los corticoides inhalados ocupan el primer lugar. Destaca el elevado coste que generan las agudizaciones, producido por el empleo de antibióticos fundamentalmente, y de los corticoides inhalados en un segundo lugar, así como de la necesidad o no de permanecer ingresado en el hospital.

**Tabla 6** Costes del tratamiento ambulatorio de los pacientes EPOC. Tomada de Masa et al (160).

	Euros	PTFH	PTH	PTHA
Tratamiento farmacológico habitual				
Teofilinas	1.322	7,8	6,7	4,6
Betaadrenérgicos orales	853	5	4,3	2,9
Betaadrenérgicos inhalados	799	4,7	4,1	2,8
Betaadrenérgicos inhalados LD	5.133	30,2	26,1	17,7
Bromuro de ipratropio	355	2,1	1,8	1,2
Corticoides inhalados	7.705	45,3	39,2	26,6
Corticoides orales	150	0,9	0,8	0,5
Mucolíticos	703	4,1	3,6	2,4
Gastroprotectores				
Total tratamiento farmacológico habitual	17.020	100	86,7	58,8
Oxigenoterapia	2.632		13,4	9,1
Total tratamiento habitual	19.652			67,9
Tratamiento farmacológico de las agudizaciones*				
Antibióticos	4.784	51,5		16,5
Corticoides inhalados	3.714	39,9		12,8
Broncodilatadores	355	3,8		1,2
Corticoides orales	445	4,9		1,5
Total de tratamiento farmacológico de las agudizaciones	9.298	100		32,1
Total tratamiento	28.950			

PTFH: porcentaje sobre el total del tratamiento farmacológico habitual; PTFA: porcentaje sobre el total del tratamiento farmacológico de las agudizaciones; PTH: porcentaje sobre el total del tratamiento habitual; PTHA: porcentaje sobre el total del tratamiento (habitual y de las agudizaciones); LD: larga duración.

\*Número de agudizaciones: 171.

En cuanto al empleo de antibióticos, en un estudio para valorar el coste de los pacientes hospitalizados con EPOC se atribuye un elevado porcentaje del gasto farmacéutico al consumo o no de cefalosporinas frente al uso del resto de antibióticos durante las agudizaciones (161).

En definitiva, toda la información disponible señala que realizar un diagnóstico temprano de la enfermedad conllevaría un intento por parte del médico y del paciente por conseguir un cese en el hábito tabáquico a edades lo más tempranas posibles, así como a instaurar tratamientos farmacológicos efectivos para evitar un deterioro más temprano de la función pulmonar, controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida así como reducir las exacerbaciones. En el caso de las exacerbaciones, es importante emplear los fármacos recomendados en cada caso, evitando gastos innecesarios. Este beneficio sería susceptible de cuantificarse desde el punto de vista económico.



### **C. CONTROVERSIAS DIAGNÓSTICAS**

En las últimas décadas, el interés por la enfermedad obstructiva crónica ha ido aumentando progresivamente, existiendo en la actualidad distintas definiciones de la enfermedad, con algunas diferencias entre los diferentes criterios utilizados, pudiendo tener consecuencias en ciertas implicaciones clínicas.

Todos los documentos de consenso o iniciativas que han surgido para un mejor manejo de la enfermedad, coinciden en incorporar en la definición de EPOC, el que se trata de una enfermedad prevenible y tratable, y además hacen referencia, a la falta de reversibilidad de la misma. Por tanto, el concepto de EPOC es sólido en todas las normativas. En la definición propuesta conjuntamente por la Sociedad Española de Patología Respiratoria (SEPAR) y por la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT) se precisa que la obstrucción al flujo aéreo se define por la espirometría, cuando el cociente entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo y la capacidad vital forzada ( $FEV_1/FVC$ ) tras broncodilatación es menor de 0,7 (o se encuentra por debajo del límite inferior de la normalidad en personas mayores de 60 años) (33). Dicha definición muestra la variabilidad que presenta la definición de esta enfermedad, pudiendo encontrarse hasta la utilización de dos criterios distintos para el diagnóstico de la enfermedad.

No obstante, en todos los casos se recomienda la realización de una espirometría post-broncodilatación, que atenúa el efecto de la reversibilidad, disminuyendo la prevalencia de EPOC en torno a un 25% con respecto a la espirometría basal.

Para evitar el infra-diagnóstico de esta enfermedad tan prevalente y sus consecuencias, es necesario promover la utilización de la espirometría sobre todo a nivel de la atención primaria, así como en las consultas de neumología.

En las últimas décadas, han proliferado multitud de criterios diagnósticos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Las diferencias entre los criterios

diagnósticos de las distintas normativas vigentes en la actualidad pueden tener algunas consecuencias clínicas y pronósticas.

Una somera revisión de lo sucedido en los últimos años, permite apreciar las variaciones existentes. Así, en 1987, la *American Thoracic Society* (ATS) establecía como criterio diagnóstico de obstrucción, la existencia de un cociente  $FEV_1/FVC$  menor de 0,75 (162). En 1995, la *European Respiratory Society* (ERS) consideraba EPOC un cociente  $FEV_1$ /capacidad vital lenta (VC) menor del 88% del predicho en varones y menor del 89% del predicho en mujeres (163). Dos años más tarde, en 1997, la *British Thoracic Society* (BTS) definió obstrucción como un cociente  $FEV_1/FVC$  menor de 0,7 asociado a un  $FEV_1$  inferior al 80% del predicho (10). Este criterio fue asumido siete años después por la guía "*National Institute for Health and Clinical Excellence*" (NICE) (164). En 2000, el "*National Lung Health Education Program*" (NLHEP) de Estados Unidos considera que existe obstrucción cuanto tanto el cociente  $FEV_1/FVC$  (o el  $FEV_1/FEV_6$ ) como el  $FEV_1$  son inferiores a su límite inferior de la normalidad (LIN) (165). En 2004, el consenso sobre EPOC de la ERS/ ATS mantiene como criterio diagnóstico un  $FEV_1/FVC$  postbroncodilatador  $< 0,7$ (166). Mientras que al año siguiente, el documento de interpretación espirométrica de ambas sociedades considera obstrucción un cociente  $FEV_1/FVC < LIN$  (53). Frente a todo ello, en sus distintas actualizaciones hasta la fecha, la GOLD mantiene como criterio diagnóstico de EPOC un  $FEV_1/FVC$  post-broncodilatador  $< 0,7$  (77).

Es evidente que la falta de acuerdo en los criterios diagnósticos puede conllevar implicaciones tanto a nivel clínico como epidemiológico, generando una importante variabilidad en los datos referidos a la enfermedad, que dificultan a su vez, la interpretación y comparación de datos de muchos de los estudios realizados sobre la EPOC.

### **1. Uso de la espirometría**

A pesar de la falta de acuerdo en los distintos criterios diagnósticos, todas las normativas coinciden en considerar criterios diagnósticos basados en valores espirométricos, y poseer, por tanto dicha prueba complementaria, un valor determinante. En el momento actual, no es posible diagnosticar a un paciente de EPOC si no se dispone de una espirometría, a pesar de que en la práctica clínica en ocasiones se realice un diagnóstico exclusivamente clínico de la enfermedad (92). En el estudio realizado por Shirtcliffe et (167) al evaluar la concordancia entre el diagnóstico de EPOC basado en la sospecha clínica y su conformación espirométrica, se demuestra que las características clínicas no permiten por si solas diagnosticar la enfermedad.

La realización de la espirometría está indicada en todo paciente con sintomatología de tos o expectoración, sobre todo si existe historia de tabaquismo. En nuestro medio, hay que potenciar el empleo de esta prueba complementaria por parte, sobre todo, de los médicos de atención primaria, por tener la mayor accesibilidad de los pacientes a estas consultas. En estudios previos, se ha demostrado la infrautilización de la espirometría en este nivel asistencial (92), cuya principal justificación radicaba en la limitada disponibilidad de este recurso. Una posible solución a este problema, que está adquiriendo adeptos en la actualidad, consiste en la implantación de la tele-espirometría o espirometría *on-line* (168). En este caso, se realiza una espirometría igual que la presencial, pero requiere de la existencia de un ordenador en las consultas de especializada, para visualizar en tiempo real el desarrollo de la prueba, y otro para una video-conferencia (mediante el uso de una web-cam básica) para la comunicación. En el lado del paciente sería necesario el espirómetro y otro ordenador para la video-conferencia. De esta forma, la prueba sería supervisada por un técnico especialista en la realización de espirometrías, y el paciente tendría una excelente accesibilidad a la realización de la prueba desde su

mismo centro de salud. El coste adicional sería bajo, ya que la mayoría de los requerimientos parecen estar ya en hospitales y centros de salud.

Para el correcto diagnóstico de la EPOC, la espirometría tiene que llevarse a cabo en situación basal, y demostrar el componente de irreversibilidad tras la realización de una prueba broncodilatadora para valorar los cambios en el FEV<sub>1</sub> tras la inhalación de un fármaco broncodilatador.

Requiere de la realización de una maniobra correcta, para que la prueba cumpla los criterios de aceptabilidad. Para ello es necesaria la colaboración, tanto del paciente como del personal sanitario. El paciente debe realizar una inspiración máxima, de forma relajada. Se colocará la boquilla entre los labios, cerrando estos perfectamente sobre aquella. El técnico dará entonces una orden enérgica y tajante para que el paciente comience la espiración forzada, con lo que se evitarán los comienzos dubitativos. Durante la espiración forzada, el técnico animará con insistencia y energía al paciente para que siga soplando todo lo que pueda, y de esta forma obtener el máximo esfuerzo del paciente y evitar la interrupción temprana de la maniobra. La maniobra de espiración forzada se prolongará, como mínimo, durante 6 segundos. Dicha maniobra se repetirá como mínimo tres veces, siempre que las curvas obtenidas sean aceptables. De no ser así, se repetirá la maniobra hasta obtener tres curvas satisfactorias, siempre con un máximo de nueve maniobras. Una vez obtenidas las tres maniobras aceptables, se debe elegir la mayor FVC y la mayor FEV<sub>1</sub> de las tres curvas registradas, aunque pertenezcan a maniobras diferentes (según recomendaciones de la SEPAR y ATS) (169,170).

La espirometría no sólo es necesaria para establecer el diagnóstico sino que, además, es la herramienta en la que se apoya la estadificación de la enfermedad. En el seguimiento del paciente EPOC habrá que realizarla siempre que el paciente refiera un aumento sustancial en los síntomas o si aparecen complicaciones (96).



Se trata de una prueba barata, habiéndose calculado un coste de 10,57 euros, si un profesional médico dedica 2 horas diarias durante 5 años, o de 8,54 euros si la prueba la realiza personal de enfermería (171).

## **2. Valores pre- o post-broncodilatador**

En las distintas definiciones de EPOC, destaca el carácter irreversible o sólo parcialmente reversible de la obstrucción al flujo aéreo que presenta la enfermedad. Cuando la reversibilidad tras la prueba broncodilatadora es superior al 30%, o se alcanzan valores espirométricos normales, debe sospecharse asma bronquial. Es por este motivo por el que se ha considerado que los valores espirométricos post-broncodilatación discriminan mejor el asma de la EPOC, quedando reducidas las posibilidades de errores en la clasificación. Otros beneficios han sido demostrados. Según algunos estudios parece que la prevalencia de EPOC disminuye un 27% al utilizar la espirometría post-broncodilatación en lugar de la basal, como demostraron Johannessen et al (172) al analizar una muestra poblacional de 2.235 sujetos de 26-82 años. Además, la espirometría pre-broncodilatador sólo alcanza un valor predictivo positivo para obstrucción del 74,7%, como mostraron Schermer et al (173) tras comparar la rentabilidad diagnóstica del cociente  $FEV_1/FVC$  pre-broncodilatador frente al post-broncodilatador en 14.056 espirometrías de adultos con obstrucción ventilatoria.

A partir de aquí surgen algunas cuestiones. ¿Qué valores de referencia se deben emplear?. ¿Qué tipo de fármaco broncodilatador utilizar, a qué dosis y cuánto tiempo ha de transcurrir entre la realización de la espirometría basal y la post-broncodilatador?.

Con respecto a la primera cuestión, parece razonable la utilización de valores de referencia post-broncodilatador. Johannessen et al (174) proporcionan las primeras ecuaciones de referencia para la espirometría post-broncodilatador que muestran algunos aspectos destacados. La edad disminuye la reversibilidad del  $FEV_1$  y del

cociente  $FEV_1/FVC$ , pero no afecta a la respuesta de la FVC a los broncodilatadores. Mientras que en un sujeto normal de 25 años, el  $FEV_1$  aumenta un 3,4% y el cociente  $FEV_1/FVC$  un 2,8% después de la inhalación de broncodilatadores, en un anciano de 75 años, ambos parámetros sólo se incrementan en un 1,5% (174). Además, la utilización de ecuaciones de referencia post-broncodilatador podría disminuir la infraestimación de gravedad de la EPOC (174).

El estudio PLATINO, también mostró que los valores de referencia tras broncodilatación de 200 mcg de salbutamol para  $FEV_1$ ,  $FEV_1/FVC$  y  $FEV_1/FEV_6$  fueron un 3% superiores a los obtenidos con la espirometría sin haber realizado broncodilatación. La utilización del valor de referencia pre-broncodilatador, generaría un 3,2% de falsos negativos para obstrucción al flujo aéreo en población mayor de 40 años (175).

En cuanto a la segunda cuestión, las nuevas recomendaciones de la ATS/ERS aconsejan emplear 400 mcg de salbutamol en lugar de los 200 mcg que se venían empleando convencionalmente (53) y se deben administrar quince minutos antes de la realización de la espirometría. Pero incluso cabe considerar que con una pauta de broncodilatación más intensa, que combine agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos y anticolinérgicos de acción prolongada, todavía se obtiene un mayor grado de broncodilatación (176). De hecho, esta intervención origina una reversibilidad del 53,9% en los 5.756 pacientes con EPOC moderada-muy grave incluidos en el ensayo clínico "*Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium*" (UPLIFT) (176).

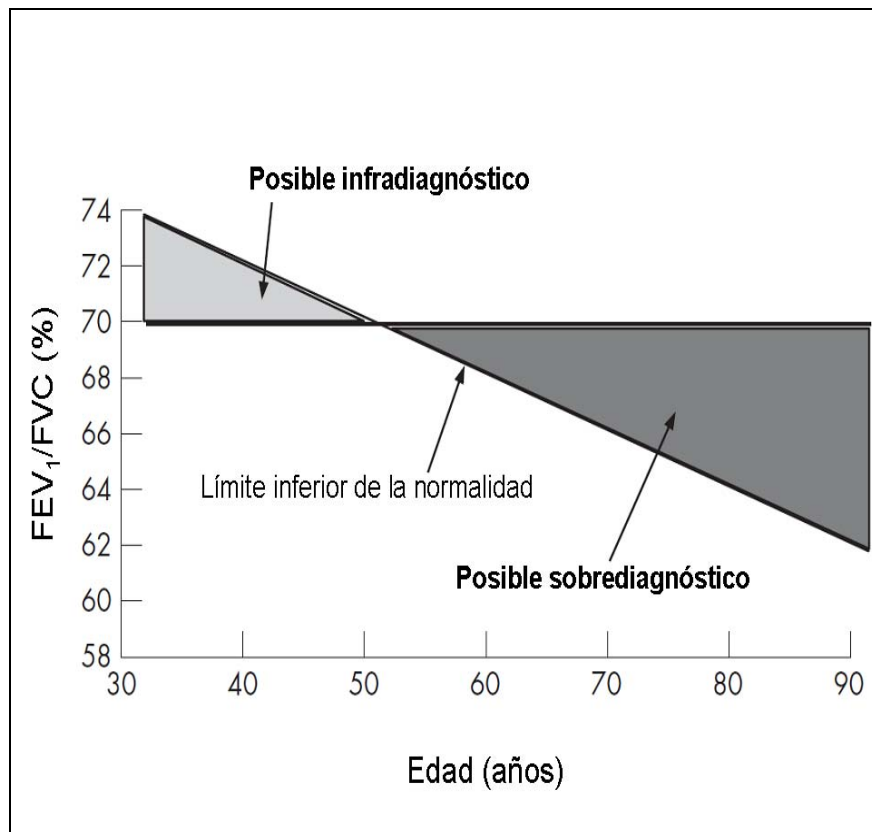
Entre tanta controversia, lo que sí parece lógico, sería emplear valores de referencia separados según sean realizadas las espirometrías con o sin broncodilatación, para una mejor clasificación de los pacientes.

### 3. Criterio fijo o límite inferior de la normalidad

Las dos definiciones actuales de EPOC se basan en la presencia de limitación al flujo aéreo detectada por espirometría. Por una parte, la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) establece como criterio diagnóstico de EPOC un cociente  $FEV_1/FVC$  post-broncodilatador menor de 0,70 (77). Por el contrario, el documento de consenso para la interpretación de la espirometría de la *American Thoracic Society* (ATS) y la *European Respiratory Society* (ERS) recomienda utilizar el límite inferior de la normalidad (LIN o *lower limit of normal*) en lugar de un punto de corte fijo (53).

La utilización del criterio fijo de cociente  $FEV_1/FVC < 0,7$  para la definición del EPOC, puede conllevar un sobrediagnóstico en personas mayores sanas, puesto que dicho cociente depende de la edad, de tal forma que a medida que un sujeto sano envejece, su cociente presenta una disminución progresiva (54) (Figura 12). Tanto es así, que Swanney et al (177) tras analizar una muestra de 40.646 adultos de entre 17 y 90 años procedente de bases poblacionales americanas, británicas y alemanas, comprobaron que el límite inferior de la normalidad del cociente  $FEV_1/FVC$  desciende por debajo de 0,7 a los 42 años en los hombres y a los 48 años en las mujeres.

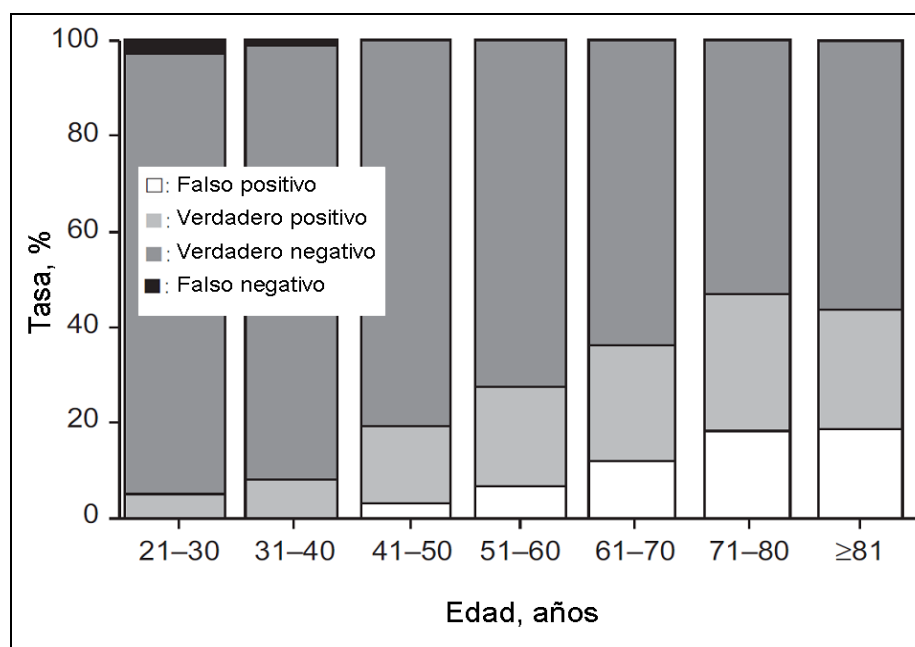
Ante esta discordancia, se ha recomendado utilizar como criterio diagnóstico un punto de corte fijo diferente según los estratos de edad o, de forma más aceptada, emplear el propio límite inferior de la normalidad (LIN), que ya incorpora una corrección en función de la edad. La determinación del límite inferior de la normalidad se realiza a partir de las ecuaciones de referencia y corresponde al percentil 5 del valor predicho o al valor predicho menos el producto de la desviación estándar de sus residuales por 1,645.



**Figura 12.** Discrepancias diagnósticas entre el criterio fijo de 0,7 y el límite inferior de la normalidad.

Esta discordancia entre la utilización del criterio fijo o del límite inferior de la normalidad ha sido evaluado por distintos autores. En general, se acepta que el criterio fijo induce un considerable sobrediagnóstico en ancianos. Así, Shirtcliffe et al (167) obtuvieron una prevalencia de EPOC del 14,2% (11,0-17,0 %) según el criterio fijo y del 9,0% (6,7-11,3 %) según el límite inferior de la normalidad. Como cabe esperar, la tasa de falsos positivos que origina el criterio diagnóstico fijo del 0,7 aumenta con la edad. Schermer et al (173) la cuantificaron sobre un conjunto de 14.056 espirometrías de adultos mayores de 21 años remitidos por su médico de atención primaria (Figura 13). Describieron que la tasa de falsos positivos originada por el criterio fijo en relación al LIN pasa del 8,9% (7,7-10,1%) a los 31-40 años, al 33,2% (31,0-35,4%) a los 61-70

años y al 38,7 % (35,7-41,7%) entre los 71-80 años, para resultar del 42,7% (37,3-41,7%) en los sujetos de 81 ó más años (173).

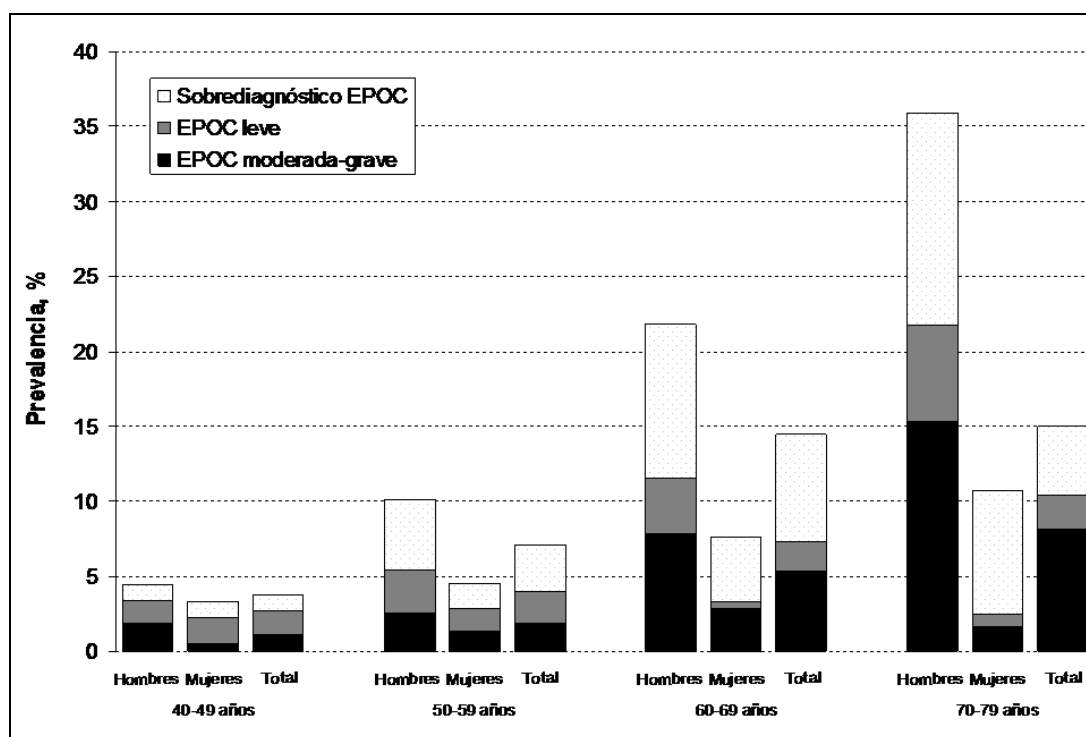


**Figura 13.** Comportamiento de las tasas de errores diagnósticos originados por el criterio fijo en función de la edad. Modificado de Schermer et al (173)

En nuestro medio, el estudio EPI-SCAN ha evaluado recientemente la prevalencia de EPOC en una muestra poblacional de 4.274 sujetos de 40-80 años de edad (83). Las cifras de prevalencia obtenidas variaron del 10,2 % (9,2-11,1%) según el criterio fijo 0,7 hasta el 5,6% (4,9-6,4%) según el LIN obtenido de las ecuaciones de la *European Coal and Steel Community* (ECSC), pasando por el 9,7% (8,7-10,6%) al emplear el LIN obtenido de las ecuaciones del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NAHNES) y el 5,7% (4,9-6,4%) al calcularlo según las ecuaciones de referencia de Roca.

Según datos del estudio NHANES, que incluye a 6.906 adultos no fumadores y 3.497 fumadores, de 20-80 años, afroamericanos, hispanos y caucásicos, Hansen et al (178) estimaron que el porcentaje de falsos positivos en los ancianos se encontraba en

torno al 20%, resultando más frecuente en varones. En nuestro ámbito, la frecuencia parece similar. Al analizar la submuestra de pacientes mayores de 65 años reclutados en el estudio EIME (“Encuesta sobre el impacto de la EPOC en la vida diaria de los pacientes”) (179), se ha obtenido una tasa de falsos positivos del 15,3-34,5% según las distintas ecuaciones de referencia utilizadas. Al analizar la muestra poblacional del estudio EPI-SCAN, que incluye a 3.802 sujetos de edades comprendidas entre 40 y 80 años, se ha obtenido un 4,6% de falsos positivos al utilizar el criterio diagnóstico fijo del 0,7 en lugar del LIN (180). Dicho sobre-diagnóstico también aumenta con la edad y presenta predilección por los varones (Figura 14).



**Figura 14.** Distribución del sobre-diagnóstico y niveles de gravedad de la EPOC en nuestro medio, según el sexo y grupo etario. Modificada de Garcia-Rio et al (180)

Pero, con la utilización del criterio fijo del 0,7, además de existir un sobre-diagnóstico en ancianos, también puede proporcionar cierto infra-diagnóstico en jóvenes, como muestra la Figura 14. A este respecto, Cerveri et al (181) en una

muestra de 6.249 sujetos de 20-44 años participantes en el *European Community Respiratory Health Survey*, comprobaron como un 5,1% de los sujetos eran identificados como obstructivos por el LIN pero no por el criterio fijo, lo que prácticamente supone el 50% de todos los enfermos con patrón obstructivo (178,181). Dicho infra-diagnóstico resulta más frecuente en mujeres, a diferencia de lo que sucede con el sobre-diagnóstico en ancianos, seguramente justificado por partir de valores FEV<sub>1</sub>/FVC más elevados, debido al crecimiento disanápico pulmonar, y por mantener una pendiente de caída similar a la de los varones (181).

Otro punto a valorar, es que en dicho infra-diagnóstico no está suficientemente aclarado hasta qué punto contribuye la concurrencia de asma bronquial cuando se emplea el criterio fijo. Así, los jóvenes infra-diagnosticados por el criterio fijo tienen más hiperrespuesta bronquial, unas concentraciones más elevadas de IgE total y específica y más asma auto-referida, así como un menor porcentaje de consumo de tabaco (181).

En cuanto a la utilización del LIN, pueden existir diferencias significativas según la elección de las distintas ecuaciones de referencia existentes. Roberts et al (182), interpretaron 1.503 espirometrías utilizando el criterio fijo de 0,7 y el LIN calculado a partir de las ecuaciones de referencia de Hankinson, Crapo, Knudson y Morris. La discordancia osciló entre el 6,9%, según las ecuaciones de Carpo y el 7,5%, cuando se emplearon las ecuaciones de Hankinson. Por otra parte, estos autores identifican como factores predictores de una mayor discordancia entre el criterio fijo y el LIN a la edad (resultando del 16% en los sujetos de más de 74 años) y a la talla elevada (182).

#### 4. Implicaciones pronósticas de las discrepancias diagnósticas

Diversos estudios aportan información sobre las repercusiones pronósticas según el criterio diagnóstico empleado. Mannino et al (183), en una muestra de 15.759 sujetos de 43-63 años seguidos durante un periodo de entre 9 y 11 años, comprueban que aquellos clasificados como GOLD I ( $FEV_1/FVC < 0,7$  con  $FEV_1 > 80\%$  predicho) tienen una *hazard ratio* (HR) para mortalidad, con respecto a los sujetos normales de 1,6 (IC95%: 1,2-2,1) cuando presentan síntomas. Sin embargo en caso de permanecer asintomáticos, el grupo GOLD I no presenta una mayor mortalidad que los sujetos control (HR ajustada 1,0 [IC95%: 0,8-1,3]) (183). Este mismo autor, estudia la evolución durante 11 años de una cohorte de 4.965 sujetos mayores de 65 años, comprobando que los ancianos con un cociente  $FEV_1/FVC < 0,7$  pero mayor del LIN tenían más mortalidad (HR ajustada: 1,3 [IC95%: 1,1-1,5]) e ingresos hospitalarios relacionados con la EPOC (HR ajustada 2,6 [IC95%: 2,0-3,3]) que los ancianos asintomáticos con función pulmonar normal (101).

Vaz Fragoso et al (184) comprueban en un grupo de 3.502 americanos caucásicos de 40-80 años con un seguimiento de entre 6 y 12 años, que los sujetos con un cociente  $FEV_1/FVC$  menor del LIN tienen una mayor mortalidad (HR 1,68 [IC95%: 1,34-2,12]) y desarrollan más frecuentemente síntomas respiratorios (HR 2,46 [IC95%: 2,01-3,02]) que los sujetos con un cociente superior al LIN. Además, estos resultados no parecen condicionados por la edad, puesto que los grupos de menores y mayores de 65 años muestran un comportamiento similar (184).

García-Río et al (180) muestran como en un total de 3.802 sujetos evaluados, aquellos con  $FEV_1/FVC < 0,7$  pero  $> LIN$  presentan una peor calidad de vida relacionada con la salud que los sujetos sin EPOC ( $FEV_1/FVC > 0,7$ ). Sin embargo, no encontraron diferencias en cuanto a tolerancia al ejercicio, frecuencia de exacerbaciones o en la concentración plasmática de biomarcadores como el TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, fibrinógeno o albúmina (180).



Sin embargo, en los sujetos jóvenes los resultados son más contradictorios. Cerveri et al (181) describen que los sujetos menores de 44 años que tienen un  $FEV_1/FVC > 0,7$  pero menor del LIN tienen un mayor riesgo de desarrollar EPOC y realizan un mayor consumo de recursos sanitarios (fármacos, visitas a urgencias u hospitalizaciones) por problemas respiratorios que los jóvenes con un  $FEV_1/FVC > LIN$ . Sin embargo, en un reciente estudio se ha comprobado que el deterioro anual de la función pulmonar y el número de hospitalizaciones de un grupo de fumadores sintomáticos de 20-44 años sin asma, no difiere según se clasifiquen por el criterio fijo 0,7 o el LIN del  $FEV_1/FVC$  (184). Parece que el criterio fijo tiene más especificidad pronóstica pero menos sensibilidad, por lo que ambos criterios diagnósticos se asocian con similares desenlaces clínicos a largo plazo y ninguno muestra capacidad de predicción en no fumadores o en sujetos asintomáticos (185)

En el momento actual, la utilización de uno u otro criterio, se basa en las opiniones de expertos, sin alcanzar un acuerdo de consenso. A favor del criterio fijo se destaca su simplicidad, así como la capacidad de evitar sesgos y variabilidad en la elección de ecuaciones de referencia, la compensación que el sobre-diagnóstico aporta al infra-diagnóstico real de la enfermedad desde el punto de vista epidemiológico, así como la identificación de un subgrupo de ancianos que parecen tener mayor mortalidad e ingresos hospitalarios.

A favor de la utilización del LIN, se encuentran la posibilidad de un cálculo instantáneo gracias al software con el que cuentan en la actualidad todos los espirómetros y una mayor precisión diagnóstica tanto en ancianos como en jóvenes.

En cualquier caso, parece necesario disponer de más información sobre la repercusión clínica y pronóstica de estos dos criterios diagnósticos de EPOC para establecer una postura definitiva.



## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## **A. HIPÓTESIS**

### **HIPÓTESIS CONCEPTUAL**

La clasificación de gravedad de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica basada en el límite inferior de la normalidad diferencia grupos de pacientes con distinto pronóstico

### **HIPÓTESIS OPERATIVA**

La incorporación del límite inferior de la normalidad del cociente  $FEV_1/FVC$  y del  $FEV_1$  permite discriminar subgrupos de pacientes con EPOC leve y moderada que presentan un riesgo diferente de ingresos hospitalarios por exacerbación de EPOC y de mortalidad.

### **HIPÓTESIS ESTADÍSTICAS**

Hipótesis nula. El riesgo de ingreso hospitalario por exacerbación de EPOC no es diferente en los enfermos con EPOC leve y cociente  $FEV_1/FVC$  superior a su límite inferior de la normalidad que en enfermos con EPOC leve y cociente inferior al límite inferior de la normalidad.

Hipótesis alternativa. El riesgo de ingreso hospitalario por exacerbación de EPOC es menor en los enfermos con EPOC leve y cociente  $FEV_1/FVC$  superior a su límite inferior de la normalidad que en enfermos con EPOC leve y cociente inferior al límite inferior de la normalidad.



## **B. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO PRINCIPAL**

Comparar el riesgo de ingreso hospitalario por exacerbación de EPOC entre pacientes con enfermedad leve (y cociente  $FEV_1/FVC$  mayor o menor del límite inferior de la normalidad [LIN]), moderada (y  $FEV_1$  superior o inferior al LIN), grave y muy grave.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Definir las diferencias en las características antropométricas y en el hábito tabáquico entre subgrupos de pacientes con EPOC leve y moderada, determinados por el límite inferior de la normalidad.
2. Comparar la tasa de hospitalizaciones por exacerbación de EPOC entre subgrupos de pacientes clasificados en función de un criterio fijo y del límite inferior de la normalidad.
3. Evaluar el riesgo de mortalidad de pacientes con EPOC clasificados por gravedad según un criterio fijo y el límite inferior de la normalidad.
4. Establecer la capacidad de la clasificación de gravedad de la EPOC basada en un criterio fijo y en el límite inferior de la normalidad para discriminar la tasa de deterioro anual de la función pulmonar.





### **III. PACIENTES Y MÉTODOS**



## A. **DISEÑO**

Para alcanzar los objetivos enumerados, se ha diseñado un estudio observacional longitudinal, sobre una cohorte de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. No se ha realizado intervención alguna sobre los sujetos del estudio, que fueron tratados por sus médicos habituales siguiendo las pautas de tratamiento convencionales.

### 1. **Ámbito del estudio**

El estudio ha sido realizado en el Hospital Universitario de Fuenlabrada, utilizando la totalidad de sus registros clínicos. Este hospital fue inaugurado en 2004 y constituye el centro de referencia del área sanitaria 9 de la Comunidad de Madrid, con una dotación de 406 camas de hospitalización. La población asignada al centro supone unos 215.000 habitantes, distribuidos en los municipios de Fuenlabrada, Humanes de Madrid y Moraleja de Enmedio.

### 2. **Estimación del tamaño muestral**

La estimación del tamaño muestral se realizó en función del objetivo principal del estudio, es decir, se calculó el número de pacientes necesarios para discriminar ingresos hospitalarios entre los diferentes grupos del estudio, esencialmente entre los pacientes con EPOC grado IA y IB. En un estudio realizado en nuestro país, se ha descrito una tasa de  $0,28 \pm 0,034$  hospitalizaciones/año en pacientes con EPOC leve-grave (185). Para detectar diferencias entre grupos de 0,01 ingresos/año mediante contraste bilateral, con un error alfa de 0,05, un error beta de 0,10 y un porcentaje de pérdidas del 30%, se precisarían 207 pacientes por grupo. Asumiendo la distribución de pacientes por EPOC en estratos de gravedad descrita en estudios previos (180,183), sería preciso incluir a 2.614 pacientes con EPOC.

### **3. Consideraciones éticas**

Debido al carácter observacional del estudio y a su realización sobre los registros clínicos del centro, no se contempla la realización de una hoja de información al paciente ni la solicitud de consentimiento informado. La base de datos del estudio garantizará el mantenimiento del anonimato de todos los pacientes y dicha información se tratará de forma confidencial, sin cederla ni permitir acceso a la misma a personas ajenas al grupo investigador.

Bajo estas premisas, el proyecto de investigación ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Clínica del área 9, Hospital Severo Ochoa-Hospital de Fuenlabrada (Apéndice).

## **B. SELECCIÓN DE LA COHORTE**

La cohorte de enfermos participantes en el estudio ha sido seleccionada de los registros de espirometrías del laboratorio de función respiratoria y de la base de datos del sistema clínico-asistencial y estación clínica del Hospital Universitario de Fuenlabrada.

La base de datos de función respiratoria se obtuvo por el volcado de los registros de pruebas del equipo MasterScreen (Jaeger-Viasys, Würzburg, Alemania), adquirido por el hospital desde el momento de su inauguración y que constituye el único equipo de función pulmonar disponible en el centro.

Desde el momento de su inauguración, toda la documentación clínica-asistencial del Hospital Universitario de Fuenlabrada se ha tramitado a través de un sistema de historia clínica electrónica gestionado por el programa Selene (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL, Estados Unidos). Esta aplicación informática gestiona tanto los aspectos asistenciales en los circuitos de consultas externas, de hospitalización y de urgencias como la tramitación de citas, consultas administrativas y demográficas, derivaciones, distribución de camas o documentación clínica. Todos los profesionales relacionados con la atención sanitaria del Hospital Universitario de Fuenlabrada utilizan esta herramienta informática para registrar su actividad: desde el administrativo de los centros de salud en atención primaria que realizan la primera derivación al especialista, hasta los profesionales que realizan el pase de visita en las unidades de hospitalización, realizan su actividad en urgencias o realizan su actividad en las unidades de consultas externas. Sin olvidar los registros de la actividad de cuidados realizados por enfermería.

Selene, como otros sistemas de información hospitalarios, es capaz de realizar la gestión de los procesos asistenciales o episodios de salud a través de los diferentes encuentros que un paciente tiene con el hospital (consultas, urgencias, hospitalizaciones, pruebas diagnósticas, tratamientos, etc.) a los que se incorporan notas clínicas, formularios de registro de actividad e informes tanto de alta como de

pruebas diagnósticas en cualquier ámbito. Todos ellos ordenados bajo la “carpeta” del proceso clínico, que es el concepto de nivel superior y que puede ser asimilado a un “problema de salud”.

Como gestor de peticiones, de citas y de solicitudes tanto de interconsultas como de derivaciones, el programa Selene es el encargado de enviar, de forma automática, todos los eventos que se producen en la atención sanitaria a otras aplicaciones informáticas como pueden ser las de farmacia, radiología, anatomía patológica, laboratorio, pacientes monitorizados en unidad de cuidados intensivos y otras muchas más con funcionalidades más específicas en las que se registran actividades de otros departamentos. Por último, este sistema recibe los resultados de las pruebas diagnósticas que son almacenadas en el mismo sistema y son presentadas en el mismo programa sin que los profesionales tengan que conectarse ni utilizar otras aplicaciones informáticas.

La selección de los participantes en el estudio, ha sido realizada según los siguientes criterios:

1. Criterios de inclusión

- Espirometría realizada entre 2004 y 2008
- Edad superior a 40 años
- Cociente  $FEV_1/FVC$  post-broncodilatador  $< 0,70$

2. Criterios de exclusión

- Incumplimiento de los criterios de aceptabilidad espirométrica de la *American Thoracic Society* (170): inicio brusco (volumen de extrapolación retrógrada [VER]  $< 5\%$  de la FVC); duración de la espiración de al menos 6 segundos; y meseta teleespiratoria en la finalización (cambio de volumen  $< 30$  ml en el último segundo).

- Espirometría que no cumpla los criterios de reproducibilidad de la *American Thoracic Society* (170): diferencia de los dos mejores valores de FVC > 200 ml ó diferencia de los dos mejores valores de FEV<sub>1</sub> > 200 ml.
- Ausencia de un diagnóstico previo de EPOC o en los tres meses siguientes a la realización de la espirometría. Se asume dicho diagnóstico ante la existencia en sus registros clínicos de los códigos 490, 491 ó 492 de la 9ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE9) (Tablas 7 y 8) (186).
- Infección respiratoria o ingreso hospitalario por cualquier causa en los 30 días previos a la espirometría seleccionada.
- Diagnóstico concomitante de asma, enfermedad pulmonar intersticial difusa, enfermedad de la caja torácica o enfermedad neuromuscular.
- Diagnóstico de enfermedad neoplásica o terminal previo a la fecha de realización de la espirometría por la que es seleccionado.

**Tabla 7.** Descripción códigos 490 y 491 de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE9) (186)

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>490 Bronquitis no especificada como aguda ni como crónica</b>  Bronquitis NEOM:  - catarral  - con traqueítis NEOM  Traqueobronquitis NEOM  <u>Excluye:</u>  - bronquitis:  - - alérgica NEOM (493.9)  - - asmática NEOM (493.9)  - - debida a humos y vapores (506.0)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>491 Bronquitis crónica</b>  <u>Excluye:</u> asma obstructiva crónica (493.2) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>491.0 Bronquitis crónica simple</b>  Bronquitis catarral, crónica  Tos del fumador</li> <li>▪ <b>491.1 Bronquitis crónica mucopurulenta</b>  Bronquitis (crónica) (recurrente):  - fétida  - mucopurulenta  - purulenta</li> <li>▪ <b>491.2 Bronquitis crónica obstructiva</b>  Bronquitis:  - enfisematosa  - obstructiva (crónica) (difusa)  Bronquitis con:  - enfisema  - obstrucción de las vías respiratorias  <u>Excluye:</u>  - bronquitis asmática (aguda) NEOM (493.9)  - asma obstructiva crónica (493.2) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>491.20 Sin exacerbación</b>  Enfisema con bronquitis crónica</li> <li>▪ <b>491.21 Con exacerbación</b>  Exacerbación aguda de enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC]  Enfermedad pulmonar obstructiva crónica descompensada [EPOC]  Enfermedad pulmonar obstructiva crónica descompensada [EPOC] con exacerbación  <u>Excluye:</u>  asma obstructiva crónica con exacerbación aguda (493.22)</li> <li>▪ <b>491.22 Con bronquitis aguda</b></li> </ul> </li> <li>▪ <b>491.8 Otra bronquitis crónica</b>  Crónica:  - traqueítis  - traqueobronquitis</li> <li>▪ <b>491.9 Bronquitis crónica no especificada</b></li> </ul> </li> </ul>



**Tabla 8.** Descripción del código 492 de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE9) (186)

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>492 Enfisema</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>492.0 Vesícula enfisematosa</b>  Bulla enfisematosa rota  Enfisema bulloso gigante  Neumatocele por tensión  Pulmón hiperclaro</li> <li>▪ <b>492.8 Otros enfisemas</b>  Enfisema (pulmón o pulmonar): - NEOM  - centroacinar  - centrolobular  - obstructivo  - panacinar  - panlobular  - unilateral  - vesicular  Pulmón hiperlúcido unilateral  Síndrome de MacLeod  Síndrome de Swyer-James</li> </ul> </li> </ul>
<p><u>Excluye:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- enfisema:</li> <li>- - compensatorio (<u>518.2</u>)</li> <li>- - - con bronquitis crónica (<u>491.20-491.22</u>)</li> <li>- - intersticial (<u>518.1</u>)</li> <li>- - del recién nacido (<u>770.2</u>)</li> <li>- - mediastínico (<u>518.1</u>)</li> <li>- - por humos y vapores (<u>506.4</u>)</li> <li>- - quirúrgico (subcutáneo) (<u>998.81</u>)</li> <li>- - traumático (<u>958.7</u>)</li> </ul>

### 3. Criterios de retirada

- Discrepancia entre las variables de filiación o fecha de nacimiento entre los diferentes registros clínicos
- Ausencia de datos en los campos de diagnóstico del programa Selene.
- Fallecimiento en los 30 días siguientes a la fecha de la espirometría de inclusión en el estudio



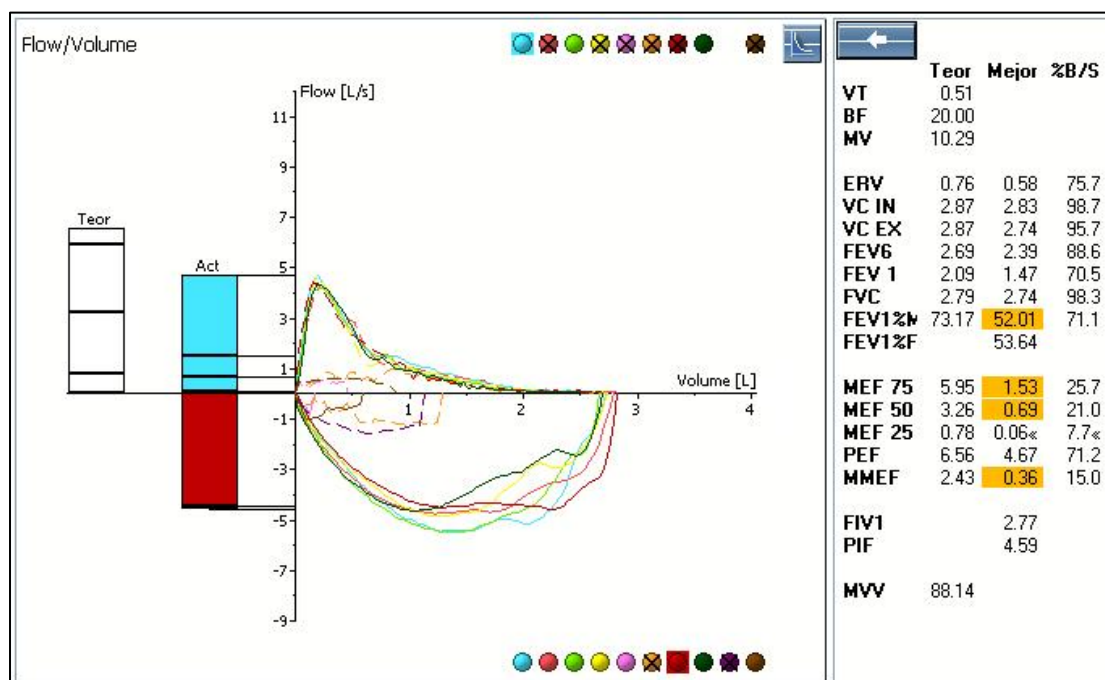
## C. **PROCEDIMIENTOS**

### 1. **Análisis de los registros espirométricos**

Se recogieron las variables pre- y post-broncodilatador de la primera espirometría aceptable y reproducible realizada entre 2004-2008, así como los de la última espirometría efectuada hasta el 27 de octubre de 2009, siempre y cuando hubiesen transcurrido al menos 12 meses entre ellas.

En todos los casos, las espirometrías fueron realizadas con un equipo MasterScreen Body (Jaeger-Viasys, Würzburg, Alemania). Dicho aparato cumple todas las especificaciones requeridas por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) (169), por la *European Respiratory Society* (ERS) (187,188) y por la *American Thoracic Society* (ATS) (170,188). Siguiendo las recomendaciones vigentes, se efectuaba una calibración diaria y el procedimiento seguido para la realización de la curva flujo-volumen forzada corresponde al descrito por la SEPAR (169). Después de un periodo de reposo de 15 minutos, se indicaba a los participantes que se sentasen cómodos, en posición erecta y sin cruzar las piernas. Se les instruía previamente sobre la maniobra a realizar y se les colocaba una pinza nasal. Se efectuaron un mínimo de tres maniobras de capacidad vital forzada aceptables y un máximo de ocho (Figura 15).

La selección de los valores de capacidad vital forzada (FVC) y volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV<sub>1</sub>) se hizo automáticamente, según la normativa de la ATS (170) (mejor resultado de las tres maniobras satisfactorias) y el resultado fue convertido a condiciones BTPS.



**Figura 15.** Registro de las maniobras de espiración forzada correspondientes a una curva flujo-volumen

Se utilizaron los valores de referencia de la Comunidad Europea del Carbón y del Acero, recomendados por la ERS (187). En todos los pacientes, además del valor predicho, se calculó el límite inferior de la normalidad (LIN) para el FEV<sub>1</sub> y el cociente FEV<sub>1</sub>/FVC según la siguiente expresión (54):

$$LIN = \text{valor predicho} - 1,645 \cdot DER$$

Siendo DER la desviación estándar de los residuales proporcionada por las propias ecuaciones de referencia (187)

En aquellos pacientes de los que existía una diferencia de al menos 12 meses entre la primera y la última espirometría disponible, se determinó la tasa de deterioro anual del FEV<sub>1</sub> pre- y post-broncodilatador.

## 2. Clasificación de los pacientes

Para la interpretación de los parámetros espirométricos, se consideró como criterio diagnóstico de EPOC un cociente  $FEV_1/FVC$  post-broncodilatador menor de 0,7 (77).

Como clasificación de los pacientes con EPOC (Tabla 9) se utilizó la propuesta por el consenso *Global Obstructive Lung Disease* (GOLD) (77), estratificando los grupos leve y moderado (I y II) en función del LIN del cociente  $FEV_1/FVC$  post-broncodilatador (IA y IB) y del  $FEV_1$  post-broncodilatador (IIA y IIB), según la estrategia de interpretación basada en el LIN establecida en las recomendaciones ATS/ERS (53).

**Tabla 9.** Criterios empleados para la clasificación de los pacientes con EPOC

Grupo	$FEV_1/FVC$ post-Bd		$FEV_1$ post-Bd	
IA	<0,7	> LIN	$\geq 80\%$ pred.	-
IB	<0,7	< LIN	$\geq 80\%$ pred.	-
IIA	<0,7	< LIN	< 80 y $\geq 50\%$ pred.	> LIN
IIB	<0,7	< LIN	< 80 y $\geq 50\%$ pred.	< LIN
III	<0,7	< LIN	< 50 y $\geq 30\%$ pred.	-
IV	< 0,7	< LIN	< 30% pred. ó < 50 % pred. con insuficiencia respiratoria crónica	-

### **3. Registro de eventos en el periodo de seguimiento**

Se realizó un análisis de los registros clínico-asistenciales de todos los pacientes seleccionados, incluyendo la información correspondiente a nuevos diagnósticos y prestación de asistencia, tanto en consultas como en hospitalización, desde 2004 hasta el 31 de diciembre de 2009. Durante dicho periodo de seguimiento, se recogió información sobre los siguientes episodios:

a. Ingresos hospitalarios por exacerbación de EPOC. De todos los ingresos hospitalarios de los pacientes, se consideraron que eran debidos a exacerbación de EPOC aquellos que estaban codificados con los siguientes códigos CIE9:

- 491.21: “Bronquitis crónica obstructiva con exacerbación”, incluye “Exacerbación aguda de enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC]”, “Enfermedad pulmonar obstructiva crónica descompensada” y “Enfermedad pulmonar obstructiva crónica descompensada con exacerbación”
- 491.22: “Bronquitis crónica obstructiva con bronquitis aguda”

Además del número de ingresos hospitalarios por exacerbación de EPOC y de su fecha, se recogió la duración de la primera hospitalización y el peso “*all patients*” (Peso GRD-AP) de la misma, correspondiente a la relativización del coste medio de cada uno de los grupos relacionados con el diagnóstico (GRD). Este peso se obtiene a partir de la integración de los costes hospitalarios con la información contenida en el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de hospitalización de agudos en el marco del proyecto Análisis y desarrollo de los GRD en el Sistema Nacional de Salud (189,190). Un peso de valor 1 equivale al coste medio del paciente hospitalizado (estándar), que en el momento actual corresponde a 2.300 euros. Un peso por encima o por debajo de 1 significa que su coste estará por encima o por debajo respectivamente del estándar (coste del paciente promedio) (190).

Una hospitalización sucesiva fue considerada como un nuevo episodio cuando se presentaba con un intervalo de al menos un mes con respecto a la previa.

b. Fallecimiento. En aquellos pacientes que habían fallecido durante el periodo de seguimiento, se consignó esta circunstancia y la fecha del fallecimiento. Debido a las características del registro, no se consideró la causa del fallecimiento, ya que la misma no se detalla de forma específica en la historia electrónica.

#### 4. Revisión individualizada de las historias clínicas electrónicas

Mediante la revisión individualizada de las historias clínicas de todos los pacientes seleccionados, se confirmó la existencia de un diagnóstico de EPOC y se incorporaron otros datos complementarios. En cada paciente, se registró el hábito tabáquico y su intensidad (paquetes x año) en el momento de su inclusión en el estudio. Se revisó su comorbilidad y se determinó el índice de Charlson (191), en su nueva versión modificada con la incorporación de la edad (Tabla 10) (192).

**Tabla 10.** Criterios de puntuación de la versión modificada del índice de Charlson (192)

<i><b>Patología</b></i>	<i><b>Puntuación</b></i>	<i><b>Patología</b></i>	<i><b>Puntuación</b></i>
Enfermedad coronaria	1	Diabetes	1
Insuficiencia cardíaca congestiva	1	Hemiplejia	2
Enfermedad vascular periférica	1	Enfermedad renal moderada-grave	2
Enfermedad vascular cerebral	1	Diabetes con daño órganos diana	2
Demencia	1	Cualquier tumor, leucemia, linfoma	2
EPOC	1	Enfermedad hepática moderada-grave	3
Enfermedad del tejido conectivo	1	Tumor sólido metastático	6
Úlcera péptica	1	SIDA	6
Enfermedad hepática leve	1		
Por cada década de edad > 40 años, se añade 1 punto			

Por último, se consignó el tratamiento realizado por el paciente, prescrito por su médico habitual según las directrices de la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) (12).



#### **D. VARIABLES**

1. Datos de filiación: género, edad, peso, talla e índice de masa corporal.
2. Datos clínicos: tabaquismo (fumador activo, exfumador, no fumador), paquetes x año, fecha diagnóstico EPOC, otras enfermedades, índice de Charlson, tratamiento habitual (agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos acción corta, agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de larga duración, anticolinérgicos de acción corta, anticolinérgicos de larga duración, metilxantinas, corticoides inhalados, mucolíticos, oxigenoterapia domiciliaria).
3. Clasificación de gravedad (grupos IA, IB, IIA, IIB, III y IV).
4. Datos espirométricos: fecha espirometría inicial y final, tipo de exploración (pre o post-broncodilatadora), FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC.
5. Datos evolutivos: número de ingresos hospitalarios por exacerbación EPOC, fecha primer y último ingreso, duración estancia primer ingreso, peso GRD-AP primer ingreso, muerte (no/sí), fecha de fallecimiento.

## E. **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se llevó a cabo mediante el programa “*Statistical Package for the Social Sciences*” versión 13.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, Estados Unidos). Los datos cualitativos se presentan como porcentaje y los cuantitativos como media y desviación estándar, una vez comprobado su ajuste a la distribución normal mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov.

Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó la prueba de la t-Student y el análisis de varianza con comparación múltiple de medias por la prueba de Bonferroni. Las variables cualitativas han sido comparadas mediante la prueba de la chi-cuadrado.

La identificación de los determinantes independientes de una variable cualitativa dicotómica se realizó mediante modelos multivariantes de regresión logística múltiple, en los que fueron introducidas las variables que resultaron significativas en los análisis uni- o bivariantes.

Para la evaluación pronóstica se empleó el análisis de supervivencia mediante tablas de supervivencia, curvas de Kaplan-Meier y el análisis de regresión de Cox. En este último caso, los modelos de supervivencia siempre fueron ajustados para edad, género, índice de masa corporal, hábito tabáquico y comorbilidad (índice de Charlson) (193).

Para todos los análisis realizados, se consideró significación estadística una p menor de 0,05

## **IV. RESULTADOS**



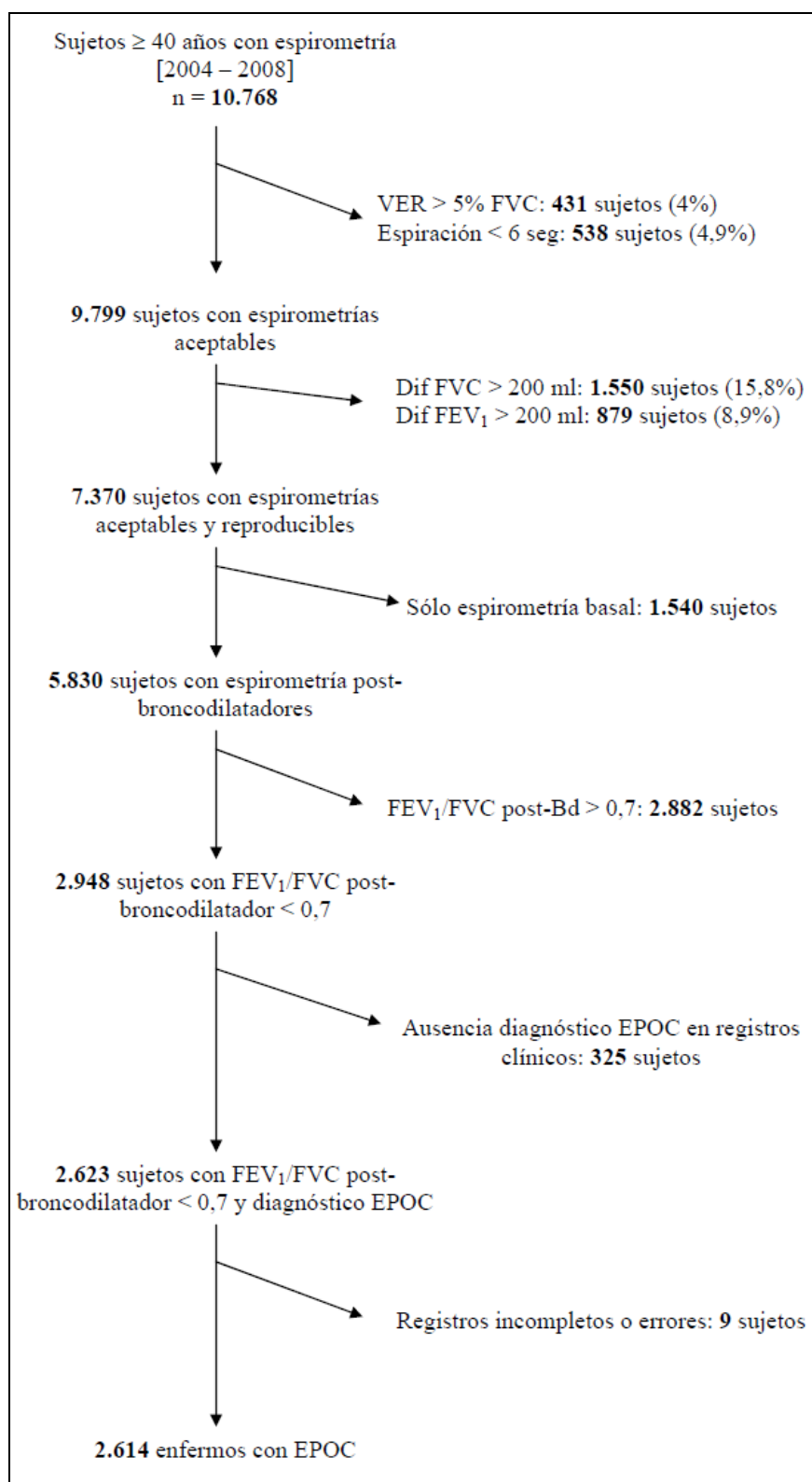
### **A. CARACTERÍSTICAS GENERALES**

En la Figura 16, se presenta un diagrama de flujo que resume el proceso de selección de los pacientes del estudio. A partir de un total de 10.768 sujetos mayores de 40 años con una espirometría realizada entre los años 2004 y 2008, se retiraron 969 sujetos por no cumplir la totalidad de criterios de aceptabilidad y 2.429 por no satisfacer todos los criterios de reproducibilidad establecidos.

De los 7.370 sujetos con espirometrías de alta calidad, se retiraron 1.540 por carecer de prueba post-broncodilatadora. Continuando con este proceso, se seleccionaron 2.948 sujetos con un cociente  $FEV_1/FVC$  post-broncodilatador menor de 0,7.

El proceso de selección de la muestra continuó con la exclusión de 325 sujetos con una alteración obstructiva que carecían de un diagnóstico de EPOC en sus registros clínicos. Por último, fueron retirados nueve pacientes por evidencia de registros incompletos o errores de filiación que impedían su identificación inequívoca en las dos bases de datos utilizadas para el estudio.

Una vez completado este proceso, se obtuvo una muestra final de 2.614 enfermos con un cociente  $FEV_1/FVC$  post-broncodilatador  $< 0,7$  y un diagnóstico clínico de EPOC.



**Figura 16.** Diagrama de flujo de selección de la cohorte del estudio.  
Abreviaturas: VER=volumen de extrapolación retrógrado;  
FVC=capacidad vital forzada; FEV<sub>1</sub>=volumen espiratorio forzado en el  
primer segundo

Los sujetos del estudio fueron clasificados en función de los criterios descritos anteriormente (Tabla 9). 532 pacientes (20,4%) tenían un cociente  $FEV_1/FVC$  post-broncodilatador menor del 0,7 pero superior al límite inferior de la normalidad, por lo que fueron asignados al grupo IA. 212 enfermos (8,1%) integraron el grupo IB, al presentar un cociente  $FEV_1/FVC$  post-broncodilatador menor de 0,7 y de su límite inferior de la normalidad, pero presentar un  $FEV_1$  post-broncodilatador superior al 80% de su valor de referencia.

El grupo IIA ( $FEV_1/FVC$  post-broncodilatador menor de 0,7 y  $FEV_1$  post-broncodilatador menor del 80% de su valor de referencia pero superior al límite inferior de la normalidad) fue constituido por 522 enfermos (20,0%). Mientras que 831 pacientes (31,8%) presentaban las mismas características, pero su  $FEV_1$  post-broncodilatador también era inferior al límite inferior de la normalidad, por lo que fueron considerados como integrantes del grupo IIB.

Por último, 445 enfermos (17,0%) presentaban una EPOC grave, e integraron el grupo III, mientras que 72 (2,8%) fueron asignados al grupo IV, por padecer una EPOC muy grave.

En las tablas 11-13 se presentan las principales características antropométricas, clínicas y funcionales de la totalidad de enfermos del estudio y de su distribución por grupos. En los análisis *post-hoc*, sólo se muestran los datos correspondientes a la comparación entre los grupos IA y IB, así como entre IIA y IIB.

Con respecto al grupo IB, los enfermos diagnosticados de EPOC y asignados al grupo IA son de mayor edad y presentan más obesidad y comorbilidad. Los enfermos del grupo IIA también son mayores y tienen más comorbilidad que los del grupo IIB, pero su peso es menor (Tabla 11).

**Tabla 11.** Comparación de las características antropométricas, hábito tabáquico y comorbilidad entre los grupos de pacientes con EPOC

	IA	IB	IIA	IIB	III	IV	Total	p
n	532	212	522	831	445	72	2614	-
Sexo								<0,001
Hombres, %	67,7	50,5	64,6	76,3	79,3	87,5	70,9	
Mujeres, %	32,3	49,5	35,4	23,7	20,7	12,5	29,1	
Edad, años	64 ± 12	57 ± 12 †	69 ± 11	60 ± 11 ‡	66 ± 11	65 ± 10	64 ± 12	<0,001
Talla, m	1,62 ± 0,10	1,61 ± 0,11	1,59 ± 0,08	1,65 ± 0,08 ‡	1,63 ± 0,08	1,64 ± 0,07	1,62 ± 0,09	<0,001
Peso, Kg	75 ± 15	71 ± 16 §	74 ± 14	81 ± 17 ‡	74 ± 16	69 ± 14	76 ± 16	<0,001
BMI, Kg/m <sup>2</sup>	28,8 ± 5,1	27,3 ± 5,4 §	29,2 ± 5,3	29,6 ± 5,9	28,0 ± 5,7	25,9 ± 5,6	28,8 ± 5,6	<0,001
Hábito tabáquico								<0,001
Fumador activo, %	36,8	42,3	27,2	39,9	33,6	31,7	35,6	
Exfumador, %	36,6	32,1	46,5	46,2	52,4	57,1	44,5	
No fumador, %	26,7	25,5	26,3	13,9	14,0	11,1	19,8	
Paquetes x año	40 ± 24	39 ± 25	48 ± 27	50 ± 28	55 ± 28	52 ± 23	48 ± 27	<0,001
Índice de Charlson	3,96 ± 2,05	2,80 ± 1,88 †	4,69 ± 2,21	3,51 ± 1,95 ‡	4,30 ± 2,15	3,92 ± 1,80	3,93 ± 2,12	<0,001

Abreviatura: BMI = índice de masa corporal.

Comparación grupos IA vs. IB: † p<0,001, § p<0,05.

Comparación grupos IIA vs. IIB: ‡ p<0,001.



La comparación de las características espirométricas entre los subgrupos de enfermos leves y moderados muestra ciertas similitudes (Tabla 12). En los subgrupos de enfermedad leve, los pacientes considerados IB tienen un grado más acusado de limitación al flujo aéreo e indicios de una mayor afectación de la pequeña vía que los enfermos IA. Lo mismo sucede al comparar los subgrupos IIB y IIA, correspondientes a EPOC moderada. Sin embargo, los enfermos IB tienen una mayor capacidad vital forzada que los IA, mientras que los IIB tienen una menor capacidad vital forzada que los IIA.

Por otra parte, la reversibilidad bronquial, evaluada mediante una prueba de broncodilatadores, es más frecuente en los subgrupos IB y IIB que en los IA y IIA, respectivamente (Tabla 12). Reflejando probablemente que los enfermos que se encuentran por debajo de su respectivo límite inferior de la normalidad tienen un mayor margen de mejoría tras la administración de broncodilatadores que los pacientes que parten de una situación basal por encima de dicho límite.

La distribución del tratamiento realizado por los pacientes se presenta en la Tabla 13, siendo necesario recordar que en caso alguno se ha realizado una intervención durante el estudio. En todas las situaciones, el tratamiento fue prescrito por los médicos habituales de los pacientes, según las guías clínicas vigentes en el momento de su asistencia clínica.

**Tabla 12.** Comparación de los parámetros espirométricos de los pacientes con EPOC en función de su clasificación de gravedad

	IA	IB	IIA	IIB	III	IV	Total	p
FVC pre-Bd, l	3,16 ± 1,01	3,67 ± 1,21 †	2,54 ± 0,83	2,78 ± 0,74 ‡	2,05 ± 0,60	1,70 ± 0,45	2,73 ± 0,96	<0,001
FVC pre-Bd, % pred,	102 ± 13	111 ± 15 †	86 ± 12	79 ± 13 ‡	62 ± 12	51 ± 11	84 ± 20	<0,001
FEV <sub>1</sub> pre-Bd, l	2,09 ± 0,68	2,24 ± 0,74	1,54 ± 0,53	1,60 ± 0,44	0,98 ± 0,28	0,65 ± 0,12	1,60 ± 0,66	<0,001
FEV <sub>1</sub> pre-Bd, % pred,	86 ± 11	84 ± 12 †	66 ± 9	57 ± 9 ‡	38 ± 7	25 ± 3	62 ± 19	<0,001
FEV <sub>1</sub> /FVC pre-Bd	0,66 ± 0,03	0,61 ± 0,05	0,61 ± 0,07	0,58 ± 0,07 ‡	0,49 ± 0,09	0,40 ± 0,10	0,58 ± 0,09	<0,001
FVC post-Bd, l	3,32 ± 1,01	3,72 ± 1,16 †	2,54 ± 0,85	2,85 ± 0,76 ‡	2,10 ± 0,68	1,68 ± 0,56	2,79 ± 0,99	<0,001
FVC post-Bd, % pred,	107 ± 12	118 ± 16 †	89 ± 11	82 ± 13 ‡	66 ± 13	50 ± 14	88 ± 21	<0,001
FEV <sub>1</sub> post-Bd, l	2,28 ± 0,71	2,34 ± 0,74	1,61 ± 0,54	1,71 ± 0,44 ¶	1,03 ± 0,29	0,67 ± 0,15	1,71 ± 0,70	<0,001
FEV <sub>1</sub> post-Bd, % pred,	93 ± 11	90 ± 9 †	71 ± 7	61 ± 7 ‡	41 ± 6	26 ± 4	68 ± 20	<0,001
FEV <sub>1</sub> /FVC post-Bd	0,69 ± 0,02	0,63 ± 0,05 †	0,64 ± 0,06	0,61 ± 0,08 ‡	0,51 ± 0,10	0,43 ± 0,12	0,61 ± 0,10	<0,001
FEV <sub>6</sub> post-Bd, l	3,23 ± 0,98	3,55 ± 1,12 †	2,49 ± 0,79	2,72 ± 0,71 ‡	1,99 ± 0,58	1,55 ± 0,37	2,70 ± 0,94	<0,001
FEV <sub>1</sub> /FEV <sub>6</sub> post-Bd	0,71 ± 0,02	0,66 ± 0,04 †	0,67 ± 0,06	0,64 ± 0,07 ‡	0,54 ± 0,09	0,46 ± 0,08	0,64 ± 0,09	<0,001
VC post-Bd, l	2,79 ± 0,09	2,96 ± 1,01	2,18 ± 0,75	2,44 ± 0,70 ‡	1,78 ± 0,61	1,43 ± 0,51	2,36 ± 0,86	<0,001
VC post-Bd, % pred,	90 ± 16	93 ± 18	76 ± 13	69 ± 13 ‡	54 ± 13	42 ± 13	73 ± 20	<0,001
MEF <sub>25%</sub> post-Bd, l/s	0,47 ± 0,21	0,48 ± 0,23	0,30 ± 0,14	0,32 ± 0,14	0,19 ± 0,08	0,14 ± 0,06	0,33 ± 0,19	<0,001
MEF <sub>25%</sub> post-Bd, % pred,	39 ± 19	32 ± 12 †	28 ± 12	22 ± 7 ‡	16 ± 7	12 ± 4	26 ± 14	<0,001
MEF <sub>50%</sub> post-Bd, l/s	1,81 ± 0,62	1,56 ± 0,61 †	1,08 ± 0,46	1,07 ± 0,40	0,51 ± 0,21	0,30 ± 0,12	1,15 ± 0,63	<0,001
MEF <sub>50%</sub> post-Bd, % pred,	47 ± 11	39 ± 11 †	30 ± 10	26 ± 8 ‡	13 ± 5	8 ± 3	30 ± 14	<0,001
MEF <sub>75%</sub> post-Bd, l/s	4,38 ± 1,44	3,60 ± 1,28 †	2,90 ± 1,23	2,71 ± 1,07 ¶	1,26 ± 0,62	0,68 ± 0,50	2,86 ± 1,54	<0,001
MEF <sub>75%</sub> post-Bd, % pred,	70 ± 17	58 ± 15 †	49 ± 17	41 ± 15 ‡	20 ± 10	11 ± 8	46 ± 23	<0,001
FEF <sub>25-75%</sub> post-Bd, l/s	1,30 ± 0,49	1,20 ± 0,49 #	0,79 ± 0,35	0,80 ± 0,31	0,40 ± 0,16	0,25 ± 0,09	0,85 ± 0,47	<0,001
FEF <sub>25-75%</sub> post-Bd, % pred,	42 ± 10	36 ± 10 †	28 ± 9	24 ± 7 ‡	13 ± 4	8 ± 2	27 ± 13	<0,001
Prueba Bd positiva, %	22,0	31,5	27,1	37,6	31,5	26,2	31,0	<0,001

Abreviaturas: Bd = broncodilatador; FVC = capacidad vital forzada; FEV<sub>1</sub> = volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FEV<sub>6</sub> = volumen espiratorio forzado a los 6 segundos; VC = capacidad vital lenta; MEF<sub>25%</sub>, MEF<sub>50%</sub> y MEF<sub>75%</sub> = flujos espiratorios máximos al 25%, 50% y 75% de la capacidad vital forzada; FEF<sub>25-75%</sub> = flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la capacidad vital forzada.

Comparación grupos IA vs. IB: † p<0,001, # p<0,01.

Comparación grupos IIA vs. IIB: ‡ p<0,001, ¶ p<0,05.

**Tabla 13.** Distribución del tratamiento realizado por los distintos grupos de pacientes con EPOC

	<b>IA</b>	<b>IB</b>	<b>IIA</b>	<b>IIB</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>	<b>Total</b>	<b>p</b>
n	532	212	522	831	445	72	2614	-
SABA, %	37,0	41,5	44,3	44,3	50,5	56,3	44,0	<0,001
LABA, %	38,1	54,2	60,7	67,9	81,1	78,9	64,8	<0,001
SAMA, %	4,9	4,2	10,4	6,4	14,2	8,5	8,1	<0,001
LAMA, %	24,2	33,5	45,1	57,7	67,1	77,5	48,5	<0,001
Teofilinas, %	0,6	2,8	2,9	2,5	11,9	26,8	4,5	<0,001
Corticoides inhalados, %	38,9	55,2	60,5	65,9	80,4	80,3	61,3	<0,001
NAC, %	4,2	3,3	6,5	5,3	9,7	4,2	5,9	0,003
OCD, %	-	-	-	-	-	36,6	1,0	-

Abreviaturas: SABA = agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de corta duración; LABA = agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de larga duración; SAMA = anticolinérgicos de corta duración; LAMA = anticolinérgicos de larga duración; NAC = N-acetilcisteína; OCD = oxigenoterapia continua domiciliaria.



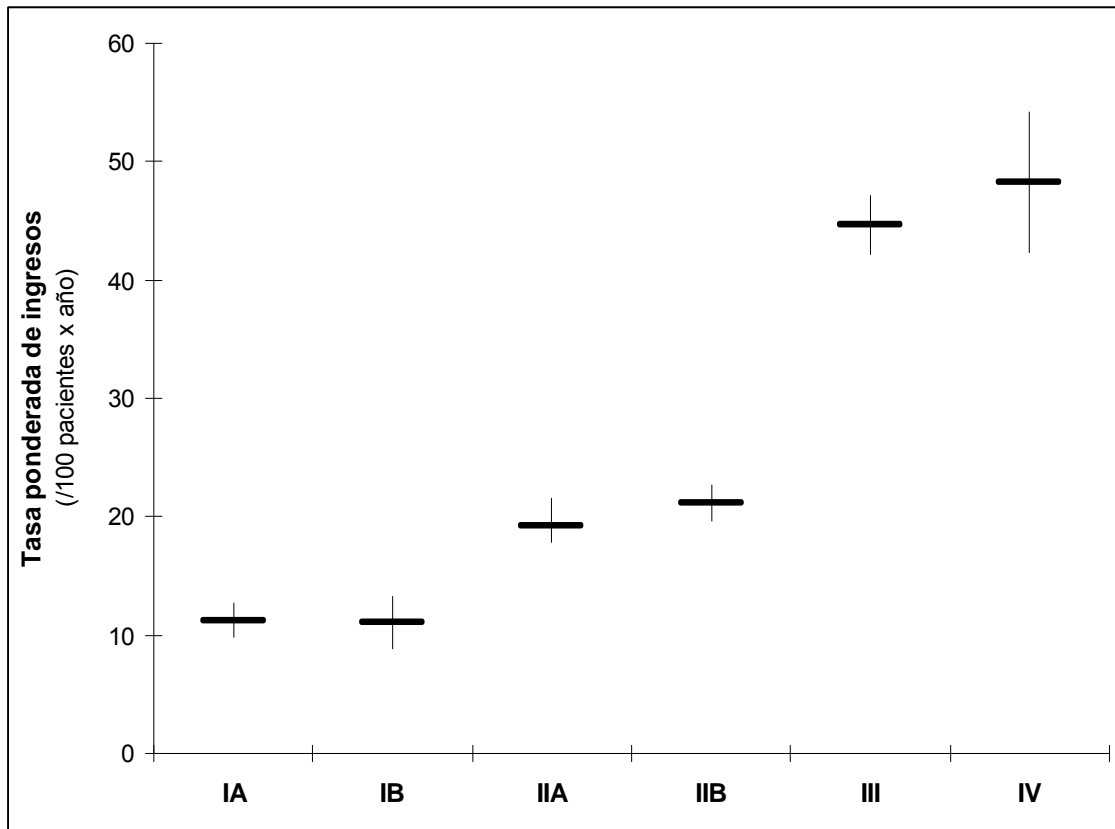
## **B. ANÁLISIS DE LOS INGRESOS HOSPITALARIOS POR EXACERBACIÓN DE EPOC**

El seguimiento medio de los pacientes del estudio fue de  $42 \pm 20$  meses, con un rango de 1 a 73 meses. Durante este periodo, 809 pacientes (30,9%) sufrieron al menos un ingreso hospitalario por exacerbación grave de EPOC.

El número total de hospitalizaciones determina una tasa ponderada media de 22,9 (IC95%: 22,1-23,8) ingresos/100 pacientes x año. En la tabla 14, se presentan las tasas de hospitalización de los diferentes grupos del estudio. Como se puede comprobar en la Figura 17, estas tasas se estratifican en tres niveles, sin mostrar diferencias entre los grupos IA y IB, IIA y IIB ni III y IV.

**Tabla 14.** Tasas ponderadas de hospitalización por exacerbación grave de EPOC entre los diferentes grupos del estudio

<b>Grupo</b>	<b>Tasa de hospitalización por exacerbación</b> (ingresos/100 pacientes x año)	
	<b>Tasa</b>	<b>IC 95%</b>
IA	11,2	9,8 - 12,7
IB	11,1	8,8 - 13,3
IIA	19,2	17,9 - 21,6
IIB	21,2	19,7 - 22,7
III	44,6	42,2 - 47,1
IV	48,3	42,3 - 54,2



**Figura 17.** Comparación de las tasas de hospitalización por exacerbación de EPOC entre los grupos del estudio. La línea horizontal representa la tasa ponderada y la línea vertical su intervalo de confianza al 95%

La tabla 15 muestra la comparación entre los pacientes que sufrieron al menos un ingreso por exacerbación de EPOC y los que no precisaron ser hospitalizados durante todo el periodo de seguimiento. En los enfermos que ingresaron, existía un mayor predominio del sexo masculino, eran más viejos y tenían una mayor intensidad de tabaquismo previo y más comorbilidad. A su vez, presentaban una peor función pulmonar y, por tanto, mayor gravedad de EPOC. Las diferencias en el tratamiento realizado no son valorables por las características del presente estudio y, simplemente, resultan dependientes de las diferencias en la gravedad de la enfermedad.

**Tabla 15.** Comparación de las características antropométricas, clínicas y funcionales entre los pacientes que sufrieron un ingreso hospitalario por exacerbación de EPOC durante el periodo de seguimiento y los que no requirieron hospitalización.

	Pacientes con ingresos hospitalarios (n=809)	Pacientes sin ingresos hospitalarios (n=1805)	p
Hombres, %	82,7	65,7	<0,001
Edad, años	66 ± 11	62 ± 12	<0,001
BMI, Kg/m <sup>2</sup>	28,6 ± 5,8	28,8 ± 5,6	0,442
Hábito tabáquico			<0,001
Fumadores activos, %	33,6	36,6	
Exfumadores, %	55,4	39,4	
No fumadores, %	11,0	24,0	
Paquetes x año	54 ± 27	44 ± 26	<0,001
Índice de Charlson	4,47 ± 2,12	3,68 ± 2,07	<0,001
FEV <sub>1</sub> post-Bd, l	1,49 ± 0,6	1,81 ± 0,72	<0,001
FEV <sub>1</sub> post-Bd, % pred,	60 ± 19	71 ± 20	<0,001
FVC post-Bd, l	2,60 ± 0,89	2,88 ± 1,03	<0,001
FVC post-Bd, % pred,	82 ± 19	91 ± 21	<0,001
FEV <sub>1</sub> /FVC post-Bd	0,57 ± 0,11	0,63 ± 0,08	<0,001
FEV <sub>6</sub> post-Bd, l	2,46 ± 0,83	2,81 ± 0,97	<0,001
FEV <sub>1</sub> /FEV <sub>6</sub> post-Bd	0,61 ± 0,01	0,65 ± 0,02	<0,001
MEF <sub>25%</sub> post-Bd, l/s	0,27 ± 2,60	0,36 ± 2,88	<0,001
MEF <sub>25%</sub> post-Bd, % pred,	23 ± 12	28 ± 15	<0,001
MEF <sub>50%</sub> post-Bd, l/s	0,90 ± 5,6	1,25 ± 6,2	<0,001
MEF <sub>50%</sub> post-Bd, % pred,	24 ± 13	32 ± 14	<0,001
MEF <sub>75%</sub> post-Bd, l/s	2,29 ± 2,46	3,11 ± 2,81	<0,001
MEF <sub>75%</sub> post-Bd, % pred,	36 ± 21	50 ± 22	<0,001
FEF <sub>25-75%</sub> post-Bd, l/s	0,67 ± 6,0	0,93 ± 6,5	<0,001
FEF <sub>25-75%</sub> post-Bd, % pred,	22 ± 11	29 ± 13	<0,001
VC post-Bd, l	2,24 ± 0,27	2,41 ± 0,36	<0,001
VC post-Bd, % pred,	69 ± 19	75 ± 20	<0,001
Prueba Bd positiva, %	29,2	32,0	0,140
Tratamiento habitual			
SABA, %	50,0	41,3	<0,001
LABA, %	72,4	57,1	<0,001
SAMA, %	11,5	6,6	<0,001
LAMA, %	63,7	41,7	<0,001
Teofilinas, %	8,3	2,8	<0,001
Corticoides inhalados, %	71,8	56,6	<0,001
NAC, %	8,0	4,9	0,001
Grupo EPOC			<0,001
IA	10,6	24,7	
IB	4,4	9,8	
IIA	19,2	20,3	
IIB	34,4	30,6	
III	26,8	12,6	
IV	4,6	1,9	

Abreviaturas: BMI = índice de masa corporal; Bd = broncodilatador; FVC = capacidad vital forzada; FEV<sub>1</sub> = volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FEV<sub>6</sub> = volumen espiratorio forzado a los 6 segundos; MEF<sub>25%</sub>, MEF<sub>50%</sub> y MEF<sub>75%</sub> = flujos espiratorios máximos al 25%, 50% y 75% de la capacidad vital forzada; FEF<sub>25-75%</sub> = flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la capacidad vital forzada; VC = capacidad vital lenta; SABA = agonistas β<sub>2</sub>-adrenérgicos de corta duración; LABA = agonistas β<sub>2</sub>-adrenérgicos de larga duración; SAMA = anticolinérgicos de corta duración; LAMA = anticolinérgicos de larga duración; NAC = N-acetilcisteína.

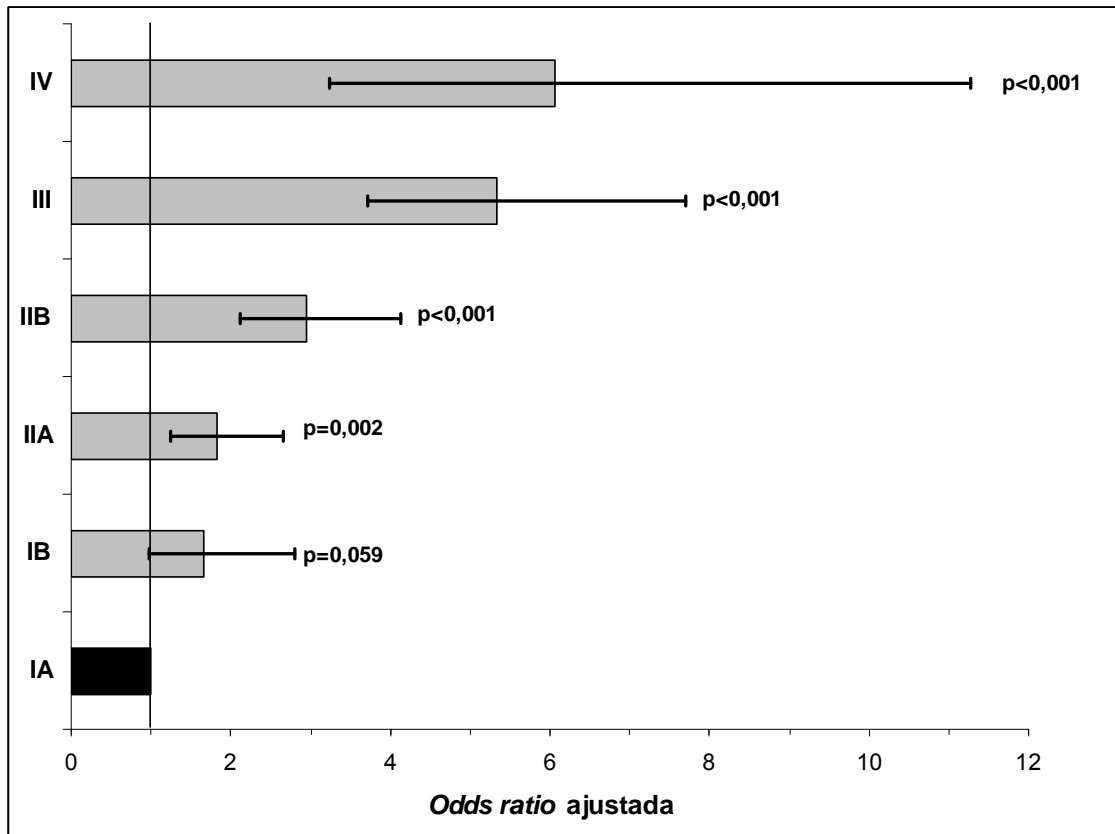
Las variables seleccionadas en los análisis uni- o bi-variantes mostrados en la tabla anterior, fueron introducidos en un modelo de regresión logística múltiple escalonado para estimar el riesgo de ingreso hospitalario. El modelo de predicción seleccionado ( $r^2=0,181$ ,  $p<0,001$ ) incluye como factores de riesgo independientes al sexo, la edad, el índice paquetes x año, el índice de Charlson y el grupo del estudio (Tabla 16).

**Tabla 16.** Factores de riesgo independientes para el desarrollo de una hospitalización por exacerbación grave de EPOC

	<i>B</i>	<i>Error estándar</i>	<i>Wald</i>	<i>p</i>	<i>Odds ratio ajustada</i>	<i>IC95% para Odds ratio ajustada</i>
Sexo masculino	0,532	0,168	10,045	0,002	1,703	1,225 – 2,367
Edad	0,020	0,007	8,323	0,004	1,020	1,006 – 1,034
Paquetes x año	0,006	0,002	8,700	0,003	1,006	1,002 – 1,010
Índice de Charlson	0,114	0,037	9,606	0,002	1,120	1,043 – 1,204
Grupo (vs. IA)			105,137	<0,001		
IB	0,506	0,268	3,571	0,059	1,659	0,981 – 2,805
IIA	0,597	0,192	9,652	0,002	1,817	1,247 – 2,649
IIB	1,084	0,172	39,861	<0,001	2,956	2,112 – 4,139
III	1,676	0,187	80,671	<0,001	5,345	3,708 – 7,706
IV	1,800	0,317	32,180	<0,001	6,052	3,249 – 11,272
Constante	-3,959	0,385	105,458	<0,001	0,019	

Con respecto a los grupos de EPOC, los pacientes IB están muy próximos a presentar un riesgo de ingreso hospitalario significativamente mayor que los IA ( $p=0,059$ ) (Figura 18). En los restantes grupos, el riesgo de ingreso es mayor y se aprecia una estratificación paralela al nivel de gravedad (Figura 18).





**Figura 18.** Estimación del riesgo de desarrollo de una exacerbación grave de EPOC que precise hospitalización, según la clasificación de gravedad completada en función del límite inferior de la normalidad. Se muestra la *odds ratio* y su intervalo de confianza al 95%, ajustada para edad, sexo, índice de masa corporal, tabaquismo y comorbilidad, con respecto al grupo IA como referencia.

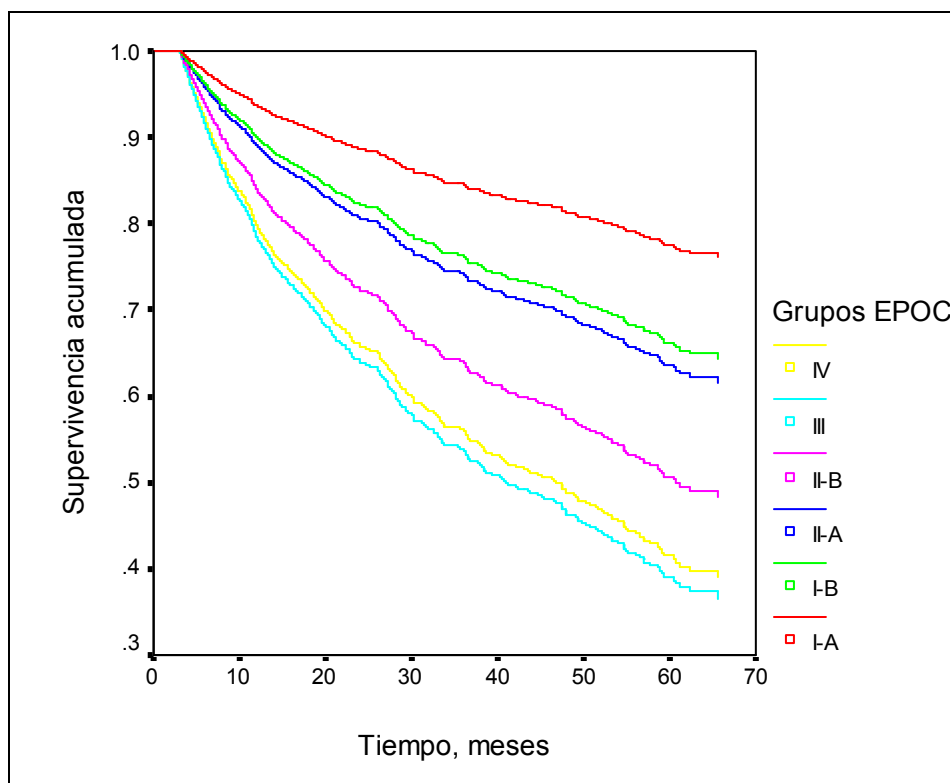
Cuando el análisis de ingresos hospitalarios por exacerbación grave de EPOC se centra en la determinación del tiempo libre de ingresos, los resultados muestran una mayor sensibilidad para la discriminación entre los grupos del estudio. En la tabla 17, se presenta el modelo multivariante de regresión de Cox que estima de forma más adecuada el riesgo de un primer ingreso por exacerbación grave de EPOC. Los factores de riesgo independientes son el sexo masculino, la edad, un índice de paquetes x año superior a 20, el índice de Charlson y el grupo del estudio.

En este caso, se detecta una diferencia significativa entre los pacientes incluidos en el grupo IB con respecto al IA ( $p=0,045$ ), por lo que la clasificación de la EPOC basada en el límite inferior de la normalidad del cociente  $FEV_1/FVC$  post-broncodilatador muestra capacidad para discriminar riesgo de ingreso hospitalario.

**Tabla 17.** Resumen del modelo multivariable de regresión de Cox para estimar el riesgo de una primera hospitalización por exacerbación grave de EPOC

	<i>p</i>	<i>Hazard ratio ajustada</i>	<i>IC95% para Hazard ratio ajustada</i>
Sexo masculino	0,005	1,525	1,135 – 2,050
Edad	<0,001	1,020	1,010 – 1,031
BMI	0,891	0,999	0,984 – 1,014
Paquetes x año >20	0,002	1,496	1,163 – 1,925
Indice de Charlson	<0,001	1,117	1,060 – 1,176
Grupo (vs. IA)	<0,001		
IB	0,045	1,622	1,010 – 2,604
IIA	0,001	1,783	1,276 – 2,492
IIB	<0,001	2,679	1,980 – 3,625
III	<0,001	3,705	2,714 – 5,057
IV	<0,001	3,460	2,166 – 5,528

Las curvas de supervivencia libre de ingreso hospitalario, ajustadas para la edad, sexo, índice de masa corporal, intensidad del tabaquismo y comorbilidad, también muestran un comportamiento diferenciado entre los grupos del estudio (Figura 19). El grupo IA manifiesta un riesgo diferente a los grupos IB y IIA, que a su vez son diferentes del IIB. Por su parte, los grupos III y IV presentan una menor supervivencia libre de ingresos, pero sin diferencias entre ellos.



**Figura 19.** Curvas de supervivencia acumulada libre de ingreso hospitalario por exacerbación de EPOC en función de la clasificación de gravedad basada en el límite inferior de la normalidad. Las curvas están ajustadas para edad, sexo, índice de masa corporal, tabaquismo y comorbilidad

Con respecto a las características del primer ingreso hospitalario por exacerbación grave de EPOC, no se identifican diferencias significativas entre los grupos de enfermedad leve, moderada y grave (Tabla 18). Únicamente, los pacientes del grupo IV presentan un peso-AP (“*all patient*”) significativamente superior al de los enfermos de los grupos IB, IIA y IIB ( $p < 0,01$ ).

**Tabla 18.** Comparación de las características del primer ingreso por exacerbación grave de la EPOC entre los distintos grupos del estudio

<b>Grupo</b>	<b>Estancia, días</b>	<b>GRD</b>	<b>Peso-AP</b>
IA	8,4 ± 5,8	340 ± 238	2,22 ± 1,36
IB	5,6 ± 3,8	311 ± 217	1,52 ± 0,55
IIA	7,9 ± 6,4	350 ± 230	1,98 ± 0,96
IIB	7,3 ± 7,8	352 ± 229	2,05 ± 1,20
III	7,8 ± 6,9	393 ± 239	2,43 ± 2,50
IV	7,9 ± 8,2	454 ± 196	3,37 ± 5,21

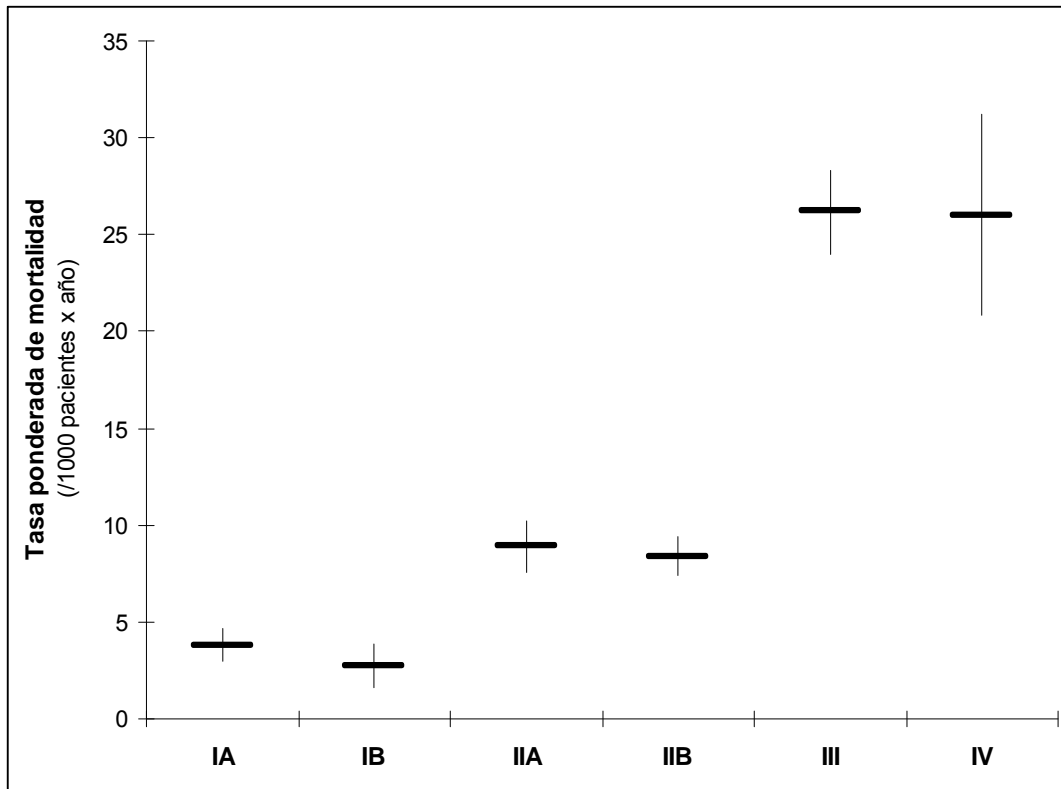
Abreviaturas: GRD = grupos relacionados diagnósticos; Peso-AP = Peso “*all patient*” atribuido por la suma de todos sus grupos relacionados con el diagnóstico.

### C. ANÁLISIS DE MORTALIDAD

Durante el periodo de seguimiento, se registraron 97 éxitos, lo que determina una tasa ponderada de mortalidad de 10,7 (IC95%: 10,1-11,4) muertes/1.000 pacientes x año. En la tabla 19, se detallan las tasas de mortalidad correspondientes a los distintos grupos del estudio. Como se puede comprobar en la figura 20, las tasas de mortalidad resultan similares entre los grupos IA y IB, IIA y IIB, así como entre los grupos III y IV.

**Tabla 19.** Comparación de las tasas ponderadas de mortalidad entre los distintos grupos de pacientes con EPOC

<b>Grupo</b>	<b><i>Tasa de mortalidad ponderada</i></b> <b><i>(muertes/1.000 pacientes x año)</i></b>	
	<b>Tasa</b>	<b>IC 95%</b>
IA	3,8	3,0 - 4,7
IB	2,7	1,6 - 3,9
IIA	8,9	7,6 - 10,2
IIB	8,4	7,4 - 9,4
III	26,2	24,0 - 28,3
IV	26,0	20,8 - 31,2



**Figura 20.** Comparación de las tasas de mortalidad entre los grupos del estudio. La línea horizontal representa la tasa ponderada y la línea vertical su intervalo de confianza al 95%

La comparación entre los enfermos supervivientes y los que fallecieron a lo largo del periodo de seguimiento (Tabla 20), evidencia en los últimos un predominio del sexo masculino, una mayor edad, intensidad del tabaquismo y comorbilidad, un menor índice de masa corporal y una peor función pulmonar.

**Tabla 20.** Comparación de las características entre los pacientes fallecidos durante el seguimiento y los supervivientes

		Éxitus (n=97)	Supervivientes (n=2517)	p
Hombres, %		96,9	69,9	<0,001
Edad, años		72 ± 10	63 ± 12	<0,001
BMI, Kg/m <sup>2</sup>		26,8 ± 4,5	28,9 ± 5,7	<0,001
Hábito tabáquico				<0,001
	Fumadores activos, %	27,7	35,9	
	Exfumadores, %	69,1	43,5	
	No fumadores, %	3,2	20,5	
Paquetes x año		60 ± 29	47 ± 27	<0,001
Índice de Charlson		5,32 ± 2,18	3,87 ± 2,10	<0,001
FEV <sub>1</sub> post-Bd, l		1,26 ± 0,47	1,73 ± 0,70	<0,001
FEV <sub>1</sub> post-Bd, % pred,		53 ± 19	68 ± 20	<0,001
FVC post-Bd, l		2,43 ± 0,74	2,81 ± 1,00	<0,001
FVC post-Bd, % pred,		77 ± 20	88 ± 21	<0,001
FEV <sub>1</sub> /FVC post-Bd		0,52 ± 0,11	0,61 ± 0,09	<0,001
FEV <sub>6</sub> post-Bd, l		2,23 ± 0,70	2,71 ± 0,95	<0,001
FEV <sub>1</sub> /FEV <sub>6</sub> post-Bd		0,56 ± 0,10	0,64 ± 0,09	<0,001
MEF <sub>25%</sub> post-Bd, l/s		0,21 ± 0,11	0,34 ± 0,19	<0,001
MEF <sub>25%</sub> post-Bd, % pred,		21 ± 12	26 ± 14	<0,001
MEF <sub>50%</sub> post-Bd, l/s		0,66 ± 0,36	1,16 ± 0,64	<0,001
MEF <sub>50%</sub> post-Bd, % pred,		18 ± 10	30 ± 14	<0,001
MEF <sub>75%</sub> post-Bd, l/s		1,73 ± 1,15	2,90 ± 1,54	<0,001
MEF <sub>75%</sub> post-Bd, % pred,		27 ± 18	46 ± 22	<0,001
FEF <sub>25-75%</sub> post-Bd, l/s		0,50 ± 0,26	0,86 ± 0,47	<0,001
FEF <sub>25-75%</sub> post-Bd, % pred,		18 ± 10	28 ± 13	<0,001
VC post-Bd, l		2,03 ± 0,65	2,37 ± 0,86	<0,001
VC post-Bd, % pred,		62 ± 19	74 ± 20	<0,001
Prueba Bd positiva, %		32,0	30,9	0,468
Grupo				<0,001
	IA	7,2	20,9	
	IB	2,1	8,3	
	IIA	16,5	20,1	
	IIB	24,7	32,1	
	III	42,3	16,1	
	IV	7,2	2,6	

Abreviaturas: BMI = índice de masa corporal; Bd = broncodilatador; FVC = capacidad vital forzada; FEV<sub>1</sub> = volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FEV<sub>6</sub> = volumen espiratorio forzado a los 6 segundos; MEF<sub>25%</sub>, MEF<sub>50%</sub> y MEF<sub>75%</sub> = flujos espiratorios máximos al 25%, 50% y 75% de la capacidad vital forzada; FEF<sub>25-75%</sub> = flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la capacidad vital forzada; VC = capacidad vital lenta.

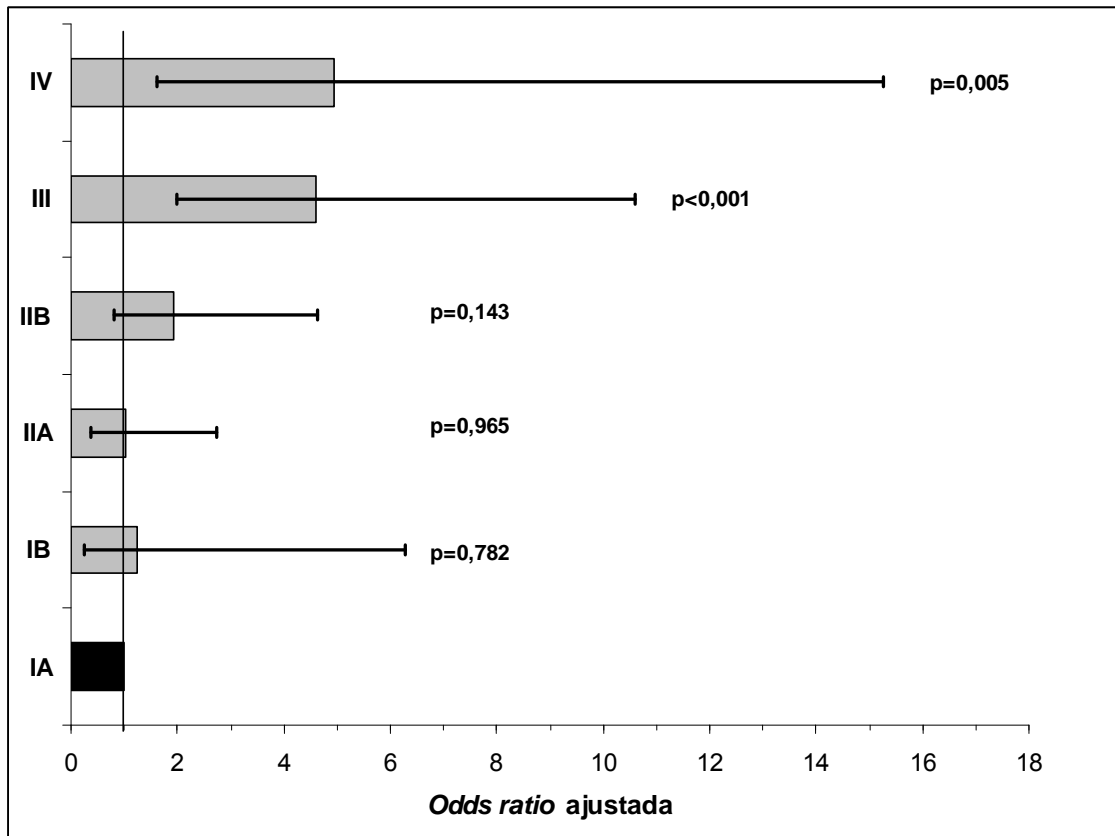
El análisis multivariante de las variables seleccionadas anteriormente, mediante un modelo de regresión logística múltiple, identifica como factores de riesgo independientes al sexo, edad, índice de masa corporal y grupo del estudio ( $r^2=0,202$ ,  $p<0,001$ ) (Tabla 21).

**Tabla 21.** Factores independientes seleccionados en el análisis de regresión logística múltiple como predictores de mortalidad

	<i>B</i>	<i>Error estándar</i>	<i>Wald</i>	<i>p</i>	<i>Odds ratio ajustada</i>	<i>IC95% para Odds ratio ajustada</i>
Sexo masculino	2,101	1,016	4,276	0,039	8,177	1,116 – 59,915
Edad	0,077	0,012	42,370	<0,001	1,080	1,055 – 1,105
BMI	-0,049	0,024	4,165	0,041	0,952	0,909 – 0,998
Grupo (vs. IA)			30,293	<0,001		
IB	0,227	0,821	0,076	0,782	1,255	0,251 – 6,272
IIA	0,022	0,501	0,002	0,965	1,022	0,383 – 2,728
IIB	0,655	0,447	2,151	0,143	1,925	0,802 – 4,619
III	1,527	0,426	12,843	<0,001	4,604	1,997 – 10,613
IV	1,599	0,575	7,744	0,005	4,949	1,605 – 15,266
Constante	-9,497	1,484	40,929	<0,001	-	-

Dentro de los grupos del estudio, y con respecto al IA, no se demuestra un mayor riesgo de mortalidad en los enfermos asignados a los grupos IB, IIA ni IIB (Figura 21). Únicamente, los pacientes incluidos en los grupos III y IV presentan un riesgo de mortalidad más elevado que el del grupo IA.





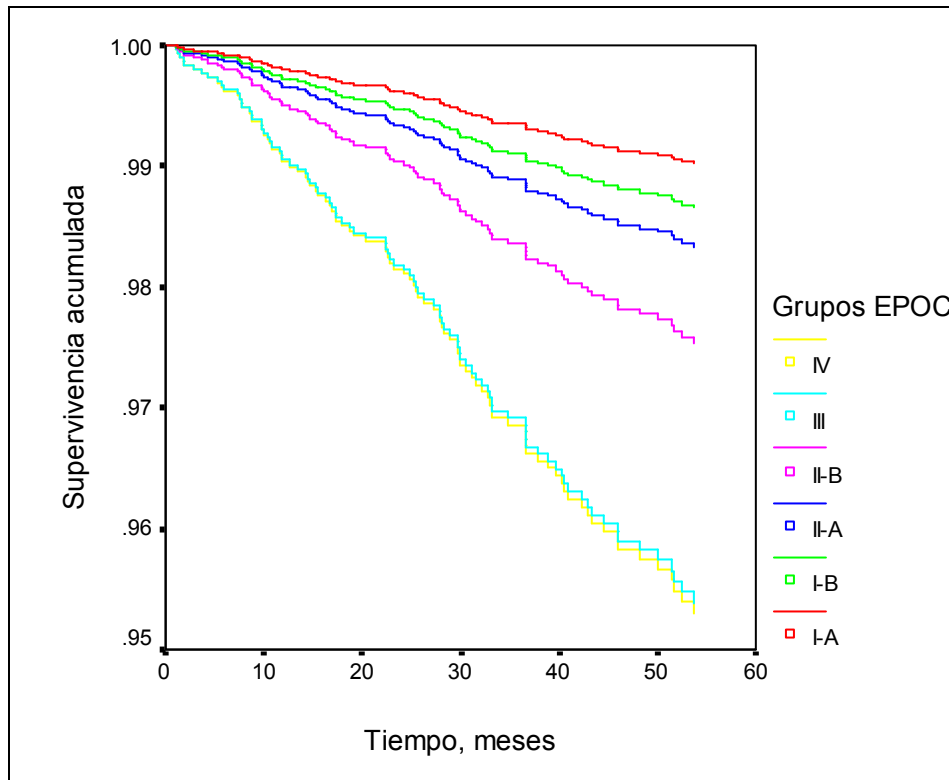
**Figura 21.** Estimación del riesgo de mortalidad, según la clasificación de gravedad completada en función del límite inferior de la normalidad. Se muestra la *odds ratio* y su intervalo de confianza al 95%, ajustada para edad, sexo, índice de masa corporal, tabaquismo y comorbilidad, con respecto al grupo IA como referencia.

También en este caso, el análisis de supervivencia mediante regresión de Cox multivariante manifiesta una mayor capacidad de discriminación entre grupos. Como se comprueba en la tabla 22, el sexo masculino, la edad y el índice de masa corporal son identificados como factores de riesgo independientes, además del grupo del estudio.

Con respecto a este último, los pacientes incluidos en los grupos III y IV presentan un mayor riesgo de mortalidad que los del grupo IA (Figura 22). Pero, a su vez, se identifica que los pacientes del grupo IIB tienen un comportamiento distinto a los del grupo IIA, presentando los primeros una menor supervivencia que el grupo IA ( $p=0,032$ ). En este caso, también se confirma que la clasificación de gravedad basada en el límite inferior de la normalidad permite discriminar un subgrupo de pacientes con una mayor mortalidad.

**Tabla 22.** Resumen del modelo del análisis multivariante de regresión de Cox para identificar el riesgo de mortalidad en los pacientes con EPOC

	<i>p</i>	<i>Hazard ratio ajustada</i>	<i>IC95% para Hazard ratio ajustada</i>
Sexo, masculino	<0,001	10,310	3,236 – 32,849
Edad	<0,001	1,061	1,033 – 1,089
BMI	0,048	0,958	0,918 – 1,000
Fumador activo	0,633	1,126	0,693 – 1,829
Indice de Charlson	0,111	1,086	0,981 – 1,201
Grupo (vs. IA)	<0,001		
IB	0,694	1,373	0,283 – 6,657
IIA	0,237	1,714	0,701 – 4,189
IIB	0,032	2,523	1,082 – 5,881
III	<0,001	4,786	2,134 – 10,733
IV	0,003	4,869	1,692 – 14,010



**Figura 22.** Curvas de supervivencia acumulada de los distintos grupos de pacientes del estudio. Las curvas presentadas están ajustadas para edad, sexo, índice de masa corporal, tabaquismo y comorbilidad.



**D. DETERIORO DE LA FUNCIÓN PULMONAR**

El deterioro de la función pulmonar durante el periodo de seguimiento fue evaluado en una submuestra de 713 pacientes con EPOC, de los que se dispuso de datos espirométricos posteriores en un periodo de  $3 \pm 1$  (1 – 6) años.

La comparación de las tasas de deterioro anual del volumen espiratorio forzado en el primer segundo y de la capacidad vital forzada, tanto antes como después de la administración de broncodilatadores, sólo mostró diferencias significativas entre los grupos III y IV con respecto a los otros grupos del estudio (Tabla 23). La caída anual del FEV<sub>1</sub> post-broncodilatador fue más intensa en los grupos IA, IB, IIA y IIB que en las formas graves y muy graves de enfermedad, reflejando probablemente que en estos últimos enfermos ya queda muy poco margen para la pérdida de capacidad funcional.

Se consideró como deterioro acelerado de la función pulmonar la pérdida anual de al menos 200 ml en el FEV<sub>1</sub> post-broncodilatador. Esta circunstancia se asoció con el sexo masculino y una mejor función pulmonar previa, pero la clasificación de la enfermedad en función de criterios fijos y del límite inferior de la normalidad no permitió identificar a este subgrupo de pacientes (Tabla 24).

**Tabla 23.** Comparación de las tasas de deterioro anual del volumen espiratorio forzado en el primer segundo y de la capacidad vital forzada entre los diferentes grupos del estudio

	<i>IA</i>	<i>IB</i>	<i>IIA</i>	<i>IIB</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>	<i>Total</i>	<i>p</i>
n	81	48	131	240	183	30	713	-
Deterioro anual FEV <sub>1</sub> post-Bd, ml/año	79 ± 102 †¶	65 ± 107 ‡	45 ± 81 §	58 ± 92 ‡¶	28 ± 80	-10 ± 51	48 ± 90	<0,001
Deterioro anual FEV <sub>1</sub> pre-Bd, ml/año	90 ± 90 ¶§	45 ± 89	54 ± 142	39 ± 76	16 ± 84	-36 ± 54	39 ± 93	0,013
Deterioro anual FVC post-Bd, ml/año	95 ± 125	113 ± 123	81 ± 115	87 ± 113	72 ± 124	41 ± 71	83 ± 117	0,155
Deterioro anual FVC pre-Bd, ml/año	90 ± 110	98 ± 89	73 ± 101	102 ± 108	65 ± 108	65 ± 103	87 ± 105	0,427

Abreviaturas: FEV<sub>1</sub> = volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC = capacidad vital forzada; Bd = broncodilatador.

Comparación con IV: † p<0,001, ‡ p<0,01, § p<0,05

Comparación con III: ¶ p<0,01

**Tabla 24.** Comparación de las principales características antropométricas, clínicas y funcionales entre los pacientes con EPOC que experimentan un deterioro acelerado de la función pulmonar (disminución del FEV<sub>1</sub> post-Bd  $\geq$  200 ml/año) y los que no lo padecen

	Deterioro acelerado (n=47)	No deterioro acelerado (n=666)	p
Hombres, %	87,2	70,6	0,007
Edad, años	60 $\pm$ 11	64 $\pm$ 12	0,058
BMI, Kg/m <sup>2</sup>	28,6 $\pm$ 6,0	28,8 $\pm$ 5,6	0,832
Hábito tabáquico			0,198
Fumadores activos, %	45,7	35,4	
Exfumadores, %	43,5	44,6	
No fumadores, %	10,9	20,0	
Paquetes x año	43 $\pm$ 22	48 $\pm$ 27	0,156
Índice de Charlson	3,60 $\pm$ 2,05	3,93 $\pm$ 2,12	0,269
FEV <sub>1</sub> post-Bd, l	2,01 $\pm$ 0,58	1,71 $\pm$ 0,70	0,001
FEV <sub>1</sub> post-Bd, % pred,	71 $\pm$ 18	68 $\pm$ 20	0,266
FVC post-Bd, l	3,26 $\pm$ 0,80	2,79 $\pm$ 1,00	0,001
FVC post-Bd, % pred,	91 $\pm$ 19	88 $\pm$ 21	0,252
FEV <sub>1</sub> /FVC post-Bd	0,62 $\pm$ 0,09	0,61 $\pm$ 0,10	0,588
FEV <sub>6</sub> post-Bd, l	3,13 $\pm$ -0,78	2,69 $\pm$ 0,94	0,003
FEV <sub>1</sub> /FEV <sub>6</sub> post-Bd	0,64 $\pm$ 0,08	0,64 $\pm$ 0,09	0,936
MEF <sub>25%</sub> post-Bd, l/s	0,42 $\pm$ 0,18	0,33 $\pm$ 0,19	0,001
MEF <sub>25%</sub> post-Bd, % pred,	29 $\pm$ 10	26 $\pm$ 14	0,038
MEF <sub>50%</sub> post-Bd, l/s	1,34 $\pm$ 0,52	1,14 $\pm$ 0,64	0,013
MEF <sub>50%</sub> post-Bd, % pred,	33 $\pm$ 12	30 $\pm$ 14	0,061
MEF <sub>75%</sub> post-Bd, l/s	3,22 $\pm$ 1,30	2,85 $\pm$ 1,55	0,058
MEF <sub>75%</sub> post-Bd, % pred,	48 $\pm$ 19	46 $\pm$ 23	0,363
FEF <sub>25-75%</sub> post-Bd, l/s	1,04 $\pm$ 0,43	0,85 $\pm$ 0,47	0,004
FEF <sub>25-75%</sub> post-Bd, % pred,	31 $\pm$ 11	27 $\pm$ 13	0,018
VC post-Bd, l	2,81 $\pm$ 0,89	2,35 $\pm$ 0,86	0,001
VC post-Bd, % pred,	76 $\pm$ 23	73 $\pm$ 20	0,378
Prueba Bd positiva, %	46,7	30,7	0,050
Grupos			0,108
IA	23,4	20,3	
IB	14,9	8,0	
IIA	8,5	20,2	
IIB	40,4	31,6	
III	12,8	17,1	
IV	-	2,8	

Abreviaturas: BMI = índice de masa corporal; Bd = broncodilatador; FVC = capacidad vital forzada; FEV<sub>1</sub> = volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FEV<sub>6</sub> = volumen espiratorio forzado a los 6 segundos; MEF<sub>25%</sub>, MEF<sub>50%</sub> y MEF<sub>75%</sub> = flujos espiratorios máximos al 25%, 50% y 75% de la capacidad vital forzada; FEF<sub>25-75%</sub> = flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la capacidad vital forzada; VC = capacidad vital lenta.





## **V. DISCUSIÓN**



## **A. DISCUSIÓN DEL MÉTODO**

### **1. Características de la cohorte del estudio**

Los pacientes incluidos en el estudio son enfermos diagnosticados previamente de EPOC, a los que se les realizó una espirometría en el Hospital Universitario de Fuenlabrada como parte de su seguimiento clínico. Debido a las características de la dotación del hospital y de su sistema de gestión, se registraron todas las espirometrías solicitadas desde las consultas de atención primaria, neumología, medicina interna o cualquier otro servicio. En el proceso de selección, se excluyeron todas las exploraciones realizadas durante un ingreso hospitalario, como medida para garantizar la estabilidad clínica de los pacientes durante la realización de la prueba.

La muestra final del estudio cuenta con 2.614 enfermos con un diagnóstico de EPOC y un cociente  $FEV_1/FVC$  post-broncodilatador menor de 0,7. Los pacientes fueron distribuidos en función de la gravedad según la clasificación GOLD, estratificando a su vez a los pacientes del grupo leve en función del LIN del cociente  $FEV_1/FVC$  post-broncodilatador en IA y IB, y al grupo de EPOC moderada en función del LIN del  $FEV_1$  post-broncodilatador en IIA y IIB (Tabla 9).

Al comparar nuestros resultados con los obtenidos en los dos principales estudios epidemiológicos realizados en nuestro país, se aprecian algunas concordancias, pero también algunos datos más discordantes (Tabla 25). Nuestros resultados resultan similares respecto a edad media y género, aunque hay que reseñar un ligero aumento de mujeres en nuestra serie, que podría reflejar la incorporación progresiva de las mujeres al hábito tabáquico, sobre todo si se compara con el estudio IBERPOC, realizado hace dos décadas.

Atendiendo a las diferencias existentes en el tabaquismo, podemos evidenciar como nuestra serie contienen un menor porcentaje de no fumadores que las de los estudios IBERPOC y EPI-SCAN. Estos resultados podrían deberse a que la muestra

de nuestro estudio corresponde a pacientes diagnosticados de EPOC, cuya principal causa etiológica es el humo del tabaco, mientras que en los estudios IBERPOC y EPI-SCAN se identifican sujetos extraídos de la población general con limitación al flujo aéreo, pero no se requería un diagnóstico previo de EPOC. De hecho, en ambos casos existía una muy alta tasa de infradiagnósticos, cercana al 75% (78,82), por lo que no se puede descartar completamente que algunos de los pacientes con una “EPOC epidemiológica” no tengan una “EPOC clínica”. En definitiva, podría existir un porcentaje de enfermos con limitación al flujo aéreo no reversible debida a una causa diferente a la EPOC. Por este motivo, podría considerarse que nuestra muestra proporciona una mejor representación de los enfermos con un diagnóstico clínico real de EPOC.

**Tabla 25.** Comparación de las características de la cohorte de estudio con los principales estudios epidemiológicos de nuestro país

	IBERPOC (78)	EPI-SCAN (82)	TESIS
Fecha estudio	1996-1997	2006-2007	2004-2008
Nº pacientes	363	343	2.614
Sexo (hombres/mujeres), %	78 / 22	74 / 26	71 / 29
Edad media, años	53 ± 9 <sup>(a)</sup>	64 ± 10 <sup>(b)</sup>	64 ± 12
Hábito tabáquico			
Fumadores, %	38,8	34,2	35,6
Ex fumadores, %	33,7	39,9	44,5
No fumadores, %	27,5	25,9	19,8
Gravedad EPOC			
Leve, %	38	56	13
Moderada, %	40	38	55
Grave - muy grave, %	22	5	32

<sup>(a)</sup>En el estudio IBERPOC sólo se incluyeron pacientes entre 40 y 69 años

<sup>(b)</sup>En el estudio EPI-SCAN sólo se incluyeron pacientes entre 40 y 80 años

Las diferencias encontradas en la distribución de la gravedad de la enfermedad podrían interpretarse de un modo similar. Parece razonable asumir que los estudios epidemiológicos reflejan la prevalencia poblacional de los distintos niveles de gravedad de la EPOC, incluyendo un elevado porcentaje de pacientes con enfermedad leve o moderada que no conocen que padecen la enfermedad. Por el contrario, nuestra serie refleja la prevalencia de los niveles de gravedad de los pacientes diagnosticados de EPOC que solicitan asistencia sanitaria. En este caso, resulta obvio que el nivel de gravedad debería ser mayor, pero también se puede considerar que nuestra serie representa de forma más adecuada a los pacientes con EPOC relevante, es decir, aquellos sujetos en los que la enfermedad origina una repercusión clínica.

En definitiva, las diferencias encontradas entre las muestras de los estudios IBERPOC, EPI-SCAN y nuestra serie probablemente se deben a que los anteriores son estudios epidemiológicos de base poblacional, en los que se ha demostrado un infradiagnóstico de la enfermedad. Nuestra serie representa una muestra clínica real de pacientes diagnosticados de EPOC. Se trata de sujetos que padecen la enfermedad y que, además, originan una mayor carga asistencial y un mayor consumo de recursos.

## **2. Estudio en situación clínica real**

El estudio se realiza sobre la totalidad de pacientes atendidos en el Hospital Universitario de Fuenlabrada, que acuden a realizarse un estudio espirométrico. A diferencia de lo que sucede en muchos otros estudios, no se realiza una selección de la muestra global seleccionada en función de los criterios de inclusión y exclusión. A su vez, todos los pacientes fueron atendidos por sus médicos habituales, siguiendo el mismo protocolo en toda el área sanitaria, que se adapta a la normativa internacional GOLD.

Se trata, en definitiva, de un estudio en situación clínica real (*"naturalístico"*), en el que no se realiza intervención alguna sobre la práctica clínica convencional que pudiera modificar los datos recogidos. La distribución del tratamiento pautado a los enfermos de nuestra serie se adecúa a los niveles de gravedad de la enfermedad (tabla 13), como establecen las normativas vigentes en la actualidad. No obstante, se evidencian algunas diferencias entre los grupos farmacológicos utilizados por los pacientes de nuestro estudio con respecto a otros estudios realizados con anterioridad (tabla 26).

El periodo de realización del estudio es posterior a la introducción en el mercado del bromuro de tiotropio, anticolinérgico de acción prolongada que ha pasado a ser considerado el broncodilatador de primera elección en un elevado número de pacientes. Ello determina la práctica desaparición de los anticolinérgicos de acción corta y una disminución en el porcentaje de pacientes tratados con agonistas beta-2 adrenérgicos. Aunque en los casos de doble terapia, se siguen utilizando de forma preferente agonistas beta-2 adrenérgicos de acción prolongada y anticolinérgicos de acción prolongada, en los casos de monoterapia existe una alternativa real entre estos dos grupos farmacológicos. Esta tendencia ya parecía intuirse en los enfermos seleccionados para el ensayo clínico UPLIFT (197).

Con respecto al tercer grupo de broncodilatadores, las teofilinas, nuestra serie parece confirmar la tendencia decreciente mostrada por los estudios previos y por la percepción clínica habitual. El reducido porcentaje de pacientes en los que se prescribieron estos fármacos refleja un valor más testimonial que una alternativa real como tercer grupo de broncodilatadores.

Por último, el uso de corticoides inhalados es relativamente consistente entre todos los estudios mostrados en la tabla 26. Nuestros pacientes con EPOC tienen un FEV<sub>1</sub> medio algo superior al de otros previos, lo que podría explicar el ligero menor porcentaje de enfermos que estaban siendo tratados con corticoides inhalados.

**Tabla 26.** Comparación de las principales características y de la distribución del tratamiento farmacológico en diversos estudios sobre pacientes con EPOC.

	<b>Esteban (194)</b>	<b>IDENTEPOC (92)</b>	<b>IMPAC (195)</b>	<b>EIME (196)</b>	<b>UPLIFT (197)</b>	<b>Tesis</b>
Periodo	1998-1999	2000	2001	2004-2005	2003-2004	2004-2008
Nº pacientes	611	460	441	1.057	3.006	2.614
Edad media (años)	67	68	67	67	64	64
FEV <sub>1</sub> medio (% pred.)	49,7	43,5	32,4	41,8	42,1	54
SABA (%)	88,5	65,2	64,9	67,4	68,1	43,8
LABA (%)	73,3	46,5	59	82,9	60,1	61,6
SAMA (%)	86,4	81,1	87,5	88,9	44,1	8,1
LAMA (%)	-	-			1,6	48,4
Corticoides inhalados (%)	66,1	61	69,4	75,2	61,9	61,1
Teofilinas (%)	14,2	42,0		-	28,5	4,5
NAC (%)	-	11,3		-	6,9	5,9
OCD (%)	4,26			17,5	1,9	1,0

Abreviaturas: SABA: Agonistas beta-2 adrenérgicos de acción corta; LABA: Agonistas beta-2 adrenérgicos de acción larga; SAMA: antagonistas muscarínicos de acción corta; LAMA: antagonistas muscarínicos de acción larga; NAC: N-acetilcisteína; OCD: oxigenoterapia continua domiciliaria.

Pese a que se ha documentado que la N-acetilcisteína podría disminuir el número de exacerbaciones de EPOC (71), la recomendación de su indicación general no alcanza un elevado grado de evidencia, por lo que se confirma la limitación en su utilización dentro del arsenal terapéutico.

### **3. Control de calidad de las espirometrías**

En nuestro estudio, se han analizado un total de 23.945 maniobras espirométricas iniciales, correspondientes a 10.768 individuos. Una vez realizado el proceso de selección de los sujetos del estudio, la muestra se redujo a 2.614

pacientes con EPOC, de los que se disponía de un total de 8.123 maniobras. Aunque el proceso de selección limita la muestra a aquellos enfermos con EPOC que tenían al menos dos espirometrías aceptables y reproducibles, el análisis de la totalidad de maniobras realizadas proporciona una información adicional de la calidad de las mismas.

En la tabla 27, se presentan los datos de aceptabilidad y reproducibilidad de la totalidad de maniobras espirométricas evaluadas y de todas las realizadas en los pacientes con EPOC seleccionados. En la muestra del estudio, existe un porcentaje muy bajo de maniobras espirométricas que incumplan algún criterio de aceptabilidad y en torno al 10-15% no alcanzan los criterios de reproducibilidad exigibles.

**Tabla 27.** Datos de aceptabilidad y reproducibilidad espirométricas de la población total del estudio y de la muestra seleccionada

	Población total	Muestra seleccionada
Nº de maniobras	23.945	8.123
VER >5% FVC	16%	4%
Espiración < 6seg	17%	6,8%
Ausencia de meseta tele-espiratoria	10,4%	3%
Diferencia FVC > 200 ml	16%	15%
Diferencia FEV <sub>1</sub> > 200 ml	15%	10%

Abreviaturas: VER: Volumen de extrapolación retrógrado; FVC: capacidad vital forzada; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

Tanto los datos globales como los de la muestra seleccionada para el estudio muestran una destacada calidad en la totalidad de las maniobras espirométricas efectuadas. Consideramos que este dato resulta especialmente importante si se tiene



en cuenta que las espirometrías fueron realizadas durante un largo periodo de tiempo (cuatro años) y en una situación de práctica clínica convencional. Es posible que la centralización de todas las exploraciones en un mismo equipo y con personal suficientemente adiestrado justifique este hallazgo.

La comparación de nuestros datos con los obtenidos en el estudio EPI-SCAN (82) confirma la calidad técnica alcanzada en la realización de las espirometrías en los pacientes que hemos seleccionado (tabla 28).

**Tabla 28.** Comparación de los principales criterios de aceptabilidad y reproducibilidad de las maniobras espirométricas entre nuestra muestra y la del estudio EPI-SCAN (82)

	EPI-SCAN (82)	TESIS
Nº de maniobras	1.745	8.123
VER > 5% FVC	10,9%	4%
Espiración < 6seg	14,4%	6,8%
Diferencia FVC > 200 ml	4,6%	15%
Diferencia FEV <sub>1</sub> > 200 ml	4,7%	10%

Abreviaturas: VER: Volumen de extrapolación retrógrado; FVC: capacidad vital forzada; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

Nuestro estudio parte de un número mayor de maniobras y presenta mejores criterios de aceptabilidad, pero no de reproducibilidad. Estas diferencias podrían justificarse por varios motivos. Uno serían los diferentes contextos en los que se realizan dichos estudios. El EPI-SCAN es un estudio de investigación en el que los sujetos conocen su participación y por este motivo pudieran estar más motivados, y además, la población participante puede estar libre de enfermedad y por tanto presentar una mayor colaboración y unas mejores cifras. En contrapartida, nuestro estudio es realizado en sujetos que presentan criterios diagnósticos de EPOC a los

que se les realiza una espirometría como parte del seguimiento habitual de la enfermedad. Otra posible justificación podría encontrarse en el personal sanitario que realiza la prueba. En el estudio EPI-SCAN, las espirometrías fueron realizadas directamente por neumólogos entrenados y conocedores de la participación en el estudio. Además, el *software* del equipo exigía la obtención de maniobras de alta calidad para poder continuar los procedimientos del mismo.

En cualquier caso, para obviar cualquier interferencia sobre los resultados, como ya se ha comentado previamente, en nuestro estudio han sido excluidas todas las espirometrías que no cumplieran criterios de aceptabilidad o reproducibilidad.

#### **4. Elección de valores de referencia**

Los valores obtenidos de pruebas funcionales en un individuo concreto, deben ser comparados con los de una población de referencia (valores teóricos) y se expresarán tanto en valor absoluto como porcentaje de valor teórico. La elección del grupo de valores de referencia puede condicionar el resultado de las pruebas funcionales, sobre todo en los casos situados en el límite de la normalidad. Para el proceso de selección de las ecuaciones de referencia más adecuadas para cada muestra se deben tener en cuenta diversas consideraciones (198). Es preciso tener presente aspectos epidemiológicos como el sexo, edad, talla, peso corporal y grupo étnico. Metodológicos, en cuanto al método de medida y ajuste, así como al equipo empleado. Y criterios estadísticos con el empleo de modelos válidos y biológicamente significativos que tengan en cuenta la dependencia de la edad en la función pulmonar (198).

Existen diversas ecuaciones de referencia para la espirometría. En el ámbito americano, las más utilizadas clásicamente eran las de Knudson (199) y las de Crapo (200), aunque más recientemente se han visto superadas por las de Hankinson (201), que fueron obtenidas del estudio poblacional *National Health and Nutrition Examination Survey* (NAHNES), y por las derivadas del estudio PLATINO, para la

población hispana (202). En Europa, predominan las ecuaciones de la *European Coal and Steel Community* (ECSC) (187) y, en ámbitos más limitados, las de Roca (203), Paoletti (204), Brändli (205) y Langhammer (206). En los últimos años, también se han generado ecuaciones de referencia específicas para ancianos, entre las que destacan las de Sharp (207), Enright (208), McDonnell (209) y García-Río (54).

Aunque inicialmente la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) propuso emplear en nuestro país las ecuaciones de Roca (169), análisis posteriores de los mismos autores han demostrado cierto grado de dispersión de las medidas (210). Nuestro propio grupo ha descrito que las ecuaciones de la ECSC se adaptan mejor que las de Roca en los sujetos mayores de 65 años, puesto que estas últimas proporcionan valores más bajos de los reales (54). Además, las ecuaciones de la ECSC tienen una mayor aplicabilidad y difusión en todo el ámbito europeo, por lo que la generalización de los resultados obtenidos con las mismas podría ser mayor que si se emplean ecuaciones de carácter más local (203-206).

Por estos motivos, hemos seleccionado para este estudio las ecuaciones de referencia de la ECSC, que son aplicables a sujetos de entre 18 y 70 años, con una altura entre 1,55-1,95 metros en varones y 1,45-1,80 metros en mujeres (187). No obstante, los resultados alcanzados han sido replicados tanto para las ecuaciones de Roca (203) como para las del NAHNES (201).

## **5. Definición de las variables del estudio**

### **a. Exacerbaciones**

Definir exacerbación de EPOC resulta difícil hoy en día puesto que no existen criterios universalmente aceptados. Estudios recientes hacen referencia a la claridad con la que los profesionales sabemos en nuestra práctica clínica, que un paciente con EPOC se encuentra reagudizado. Sin embargo, el concepto o definición de exacerbación o reagudización de la EPOC, así como la clasificación de la gravedad de

la misma, requieren una definición objetiva operativa que permita su incorporación de forma idéntica en estudios clínicos (211).

La definición propuesta por la iniciativa GOLD (12) para el término exacerbación, la considera como un evento en el curso natural de la enfermedad capaz de producir un cambio en la disnea, tos o expectoración del paciente, de instauración aguda y que puede requerir un cambio en la medicación habitual. Dicha definición permite basar la identificación de una exacerbación tanto en la presencia de síntomas clínicos como en el aumento en la utilización de recursos sanitarios (37). Algunos autores han ampliado este último criterio de utilización de recursos sanitarios, no sólo al aumento en el empleo de fármacos sino también a precisar cualquier tipo de asistencia médica, ya sea domiciliaria, en urgencias o precisar hospitalización (212). A su vez, algunos autores proponen clasificar las exacerbaciones en función de los recursos precisados (37). No obstante, esta propuesta no es aceptada por todos (213), ya que en estadios muy evolucionados de la enfermedad, cualquier reagudización puede condicionar observación hospitalaria dado el estado avanzado de la enfermedad de base, aún sin tratarse necesariamente de una exacerbación grave.

Otros parámetros que se consideran importantes a la hora de matizar dicha definición sería incluir la presencia de inflamación en las vías aéreas o a nivel sistémico. En este sentido, un incremento de la concentración sérica de proteína C reactiva podría corroborar la presencia de una exacerbación (212, 214).

En cualquier caso, está suficientemente demostrado que las exacerbaciones son la causa más frecuente de hospitalización y se asocian con un incremento de la mortalidad, un empeoramiento de la calidad de la vida de los pacientes (215) y un deterioro acelerado de su función pulmonar (216, 217). Las causas más comunes son las infecciones del árbol traqueo-bronquial, con un predominio de bacterias (50%) seguidas de virus (30%) y otros patógenos respiratorios (20%). La contaminación ambiental o la exposición a agentes tóxicos también son reconocidos agentes

desencadenantes, más difíciles de cuantificar. No obstante en una de cada tres exacerbaciones graves no es posible identificar la causa (12).

Para evitar un sesgo en la definición de exacerbación o cualquier imprecisión en su registro, en el presente estudio nos hemos limitado a considerar exclusivamente las exacerbaciones graves, que requieren ingreso hospitalario. La permanencia en una zona de hospitalización durante más de 24 horas por una exacerbación de EPOC es una variable robusta, recogida de forma sistemática y fiable en los registros clínicos de todos los pacientes y, por tanto, ajena a posibles errores de memoria, autodeclaración o registro por parte del paciente. Además, este tipo de exacerbaciones son las que demuestran influencia real sobre la supervivencia de la EPOC (110). Al registrar hospitalización por exacerbación grave, los códigos CIE en el momento del alta constituyen instrumentos fiables para su identificación. Estos códigos son asignados por el médico responsable de la hospitalización del paciente y posteriormente contrastados por el servicio de codificación del hospital. Por tanto, se trata de una información relevante desde el punto de vista clínico.

Puede ocurrir que la tasa de ingresos evidenciada en nuestro estudio sea ligeramente inferior a la real, puesto que cabe la posibilidad que algunos pacientes ingresasen en otro hospital y, por tanto, no se registrase dicho evento. Esta posibilidad parece poco verosímil por la escasa movilidad geográfica de la población asignada y por tratarse del único centro hospitalario existente en el área, en el que además existe centralización del registro informático. Además, las tasas de hospitalización por exacerbación grave identificadas en nuestro estudio (0,23 hospitalizaciones/año) son relativamente similares a las descritas en nuestro mismo país para un grupo de enfermos ligeramente más graves (0,28 hospitalizaciones/año) (185).

b. Mortalidad

En todos los pacientes de nuestro estudio, se ha verificado su situación vital al finalizar el periodo de seguimiento. Sin embargo, no se ha tenido en cuenta el motivo del éxitus, puesto que es reconocida una notable dispersión en la asignación de mortalidad en los registros clínicos e, incluso, en los certificados de defunción. Esta circunstancia resulta particularmente elevada en las enfermedades respiratorias, en las que el término parada cardio-respiratoria engloba mortalidad tanto de origen respiratorio como cardíaco, lo que resta capacidad de discriminación. Debido a las características del diseño del estudio, no hemos considerado factible la creación de un comité de asignación de mortalidad. Por todas estas consideraciones, se ha optado por analizar la mortalidad de cualquier causa.

Como criterio de exclusión se consideró el fallecimiento durante los 30 días posteriores a la realización de la espirometría de inclusión en el estudio para descartar aquellas situaciones de inestabilidad clínica o proceso terminal concomitante que pudiese originar un sesgo en la interpretación de los resultados.

c. Deterioro de la función pulmonar

Como se ha mencionado con anterioridad, la calidad de los registros espirométricos realizados a lo largo del estudio ha resultado satisfactoria. Todas las exploraciones han sido siempre realizadas con el mismo equipo, siguiendo los mismos procedimientos así como la misma calibración y sistemática. El personal encargado de realizar las maniobras también se ha mantenido sin cambios a lo largo de estos años.

El tiempo mínimo establecido entre la realización de dos maniobras ha sido de 12 meses, por considerar este periodo el mínimo necesario para determinar el deterioro anual de la función pulmonar.

Como variables implicadas en la valoración del deterioro de función pulmonar se han utilizado la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) ya que son las variables espirométricas con menor variabilidad

y con mayor importancia evolutiva y pronóstica. No se han considerado los flujos mesoespiratorios ni los flujos espiratorios instantáneos por ser variables dependientes de la FVC y no poder registrarse en situación de isovolumen.

## **6. Limitaciones y fortalezas**

Como limitaciones de este trabajo de investigación habría que nombrar, que se trata de un estudio observacional y, por tanto, no permite extraer conclusiones sobre la eficacia de cualquier tipo de intervención o tratamiento. Tampoco presenta un carácter multicéntrico por lo que su extrapolación al resto de la población debe ser cautelosa.

No se puede descartar la posibilidad de pérdida de alguna información clínica, tanto en la recogida de datos como en la introducción de los mismos en el sistema de gestión clínica, sobre todo teniendo en cuenta el amplio periodo de seguimiento. No obstante, ya se ha mencionado que parece poco probable por las características de la población y el centro, así como por los propios resultados obtenidos.

Queda la duda sobre si una gran parte de las espirometrías excluidas por incumplimiento de los criterios de aceptabilidad y reproducibilidad pudieran corresponder a pacientes con EPOC más grave. Parece lógico pensar que el peso de los pacientes en estadios más avanzados puede ser mayor en este estudio, por ser este tipo de pacientes los derivados a consulta de especializada.

Sin embargo, también consideramos que nuestro estudio presenta destacadas fortalezas. Se ha seleccionado una cohorte de 2.614 pacientes diagnosticados de EPOC, con seguimiento clínico durante 42 meses. Además, el estudio se realiza con pacientes que demandan asistencia sanitaria por su enfermedad y no incluye casos poblacionales no diagnosticados de EPOC, cuya relevancia socio-sanitaria está por definir. Se trata de un estudio en situación de práctica clínica real, sin intervenciones o sistemas de monitorización que distorsionen el seguimiento habitual de estos enfermos, ajustado a las recomendaciones vigentes.

El carácter unicéntrico del estudio también tiene algunos elementos de valor, puesto que en el seguimiento de los enfermos se han utilizado los mismos protocolos clínicos, el mismo registro de gestión y el mismo equipo de espirometría. Además, los análisis de datos se han realizado sobre espirometrías post-broncodilatador, según las recomendaciones internacionales vigentes en la actualidad. A su vez, las variables recogidas son bien definidas, objetivas, consistentes y con poco margen para la confusión.

Por todo ello, consideramos que la información derivada de nuestro proyecto está sólidamente avalada y dispone del rigor necesario para considerar su interpretación.



## **B. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS**

Los resultados obtenidos en este estudio muestran que la incorporación del límite inferior de la normalidad (LIN) permite discriminar subgrupos de pacientes con EPOC que presentan un pronóstico diferente. Entre los pacientes con EPOC leve, aquellos que tienen un cociente  $FEV_1/FVC$  post-broncodilatador por debajo del LIN tienen más riesgo de ingreso hospitalario por exacerbación grave de la EPOC que los enfermos leves con un cociente por debajo del LIN. A su vez, el LIN del  $FEV_1$  post-broncodilatador también diferencia dos subgrupos de enfermos moderados con distinto riesgo de hospitalización.

Con respecto a la mortalidad, resulta superior en los enfermos con enfermedad moderada y  $FEV_1$  post-broncodilatador por debajo de su LIN que en los restantes pacientes moderados y en los leves. Por el contrario, no hemos identificado que el establecimiento de subgrupos en función del LIN discrimine patrones diferentes de deterioro de la función pulmonar.

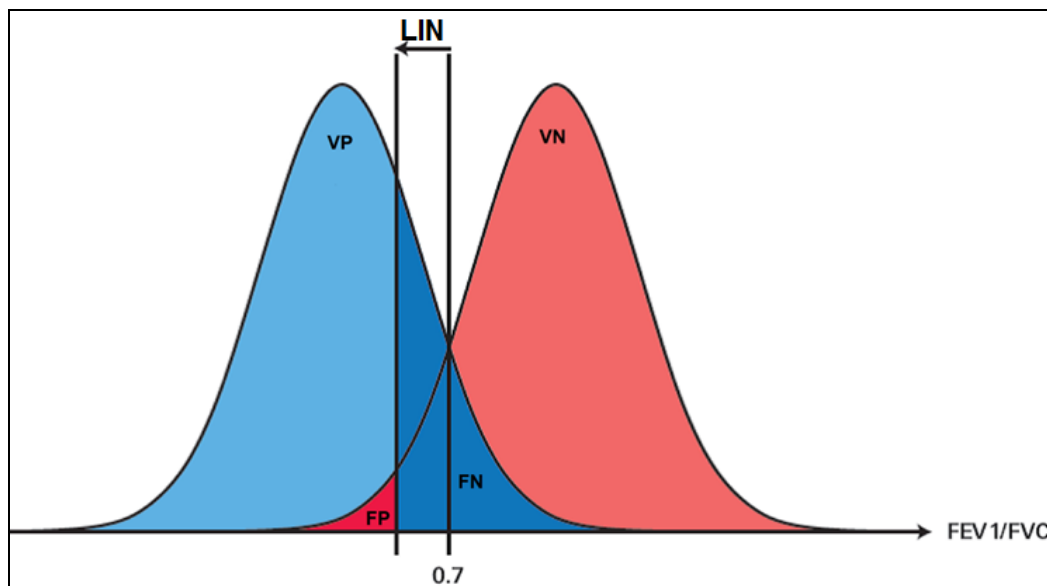
La interpretación de la mayoría de estos hallazgos requiere un comentario más detenido.

### **1. Repercusión del criterio diagnóstico sobre la prevalencia de la EPOC**

Hasta la fecha, diversos autores han analizado el efecto de la elección del criterio fijo o del LIN para establecer del diagnóstico de limitación al flujo aéreo sobre la prevalencia de la EPOC. Los artículos más destacados han sido recopilados en una reciente revisión sistemática, que seleccionó a cinco estudios de base clínica y 11 de base poblacional (218). Aunque sólo seis de los 16 artículos analizados disponían de espirometría post-broncodilatador, resultó evidente que los criterios diagnósticos

basados en el LIN proporcionaban menores tasas de prevalencia que el criterio fijo de  $FEV_1/FVC < 0,70$ .

Guder et al (219) analizaron los errores diagnósticos originados por el criterio fijo y por el LIN en un grupo de 405 sujetos mayores de 65 años con un diagnóstico clínico de EPOC. Corroboraron la información proporcionada por estudios previos, demostrando que el criterio fijo sobreestima la prevalencia de EPOC, originando hasta un 28% de falsos positivos. Sin embargo, también comprobaron que el LIN infraestima el diagnóstico de EPOC, pudiendo llegar la tasa de falsos negativos al 39-46%, dependiendo del grupo de ecuaciones de referencia utilizadas. En definitiva, el LIN disminuye el umbral diagnóstico de EPOC, lo que logra reducir los falsos positivos, pero aumenta notablemente los falsos negativos (Figura 23).



**Figura 23.** Representación de los errores sistemáticos originados por el criterio fijo y el límite inferior de la normalidad (LIN) en el diagnóstico de EPOC

Asumida la existencia de errores sistemáticos secundarios a los dos criterios, metodológicamente no es posible definir cuál resulta más adecuado como criterio diagnóstico. Al no disponer de un patrón oro perfecto, se tome cual se tome como patrón de referencia, no es posible saber si las diferencias del método a comparar son un error de un error de clasificación o una mejoría en la relación sensibilidad/especificidad. Esta limitación metodológica corresponde al denominado sesgo del patrón oro imperfecto (220).

Como consecuencia de lo anterior, la revisión sistemática antes mencionada concluye que *“basándose en la información disponible, no se puede determinar si es preferible usar el LIN o el criterio fijo del FEV<sub>1</sub>/FVC. Se necesitan estudios longitudinales para determinar qué criterio es mejor y más relevante clínicamente. Hasta entonces, ninguna de las dos aproximaciones puede ser aceptada como superior a la otra”* (218).

## **2. La elección del criterio diagnóstico**

En ausencia de una información longitudinal más contundente, las recomendaciones sobre el criterio a emplear basadas en las opiniones de expertos mantienen un no deseable componente de arbitrariedad, que da lugar a posturas enfrentadas y a un encendido debate entre los defensores de la postura GOLD (criterio fijo) y BOLD (límite inferior de la normalidad) (221-223).

Los defensores del criterio fijo destacan su simplicidad y que el sobrediagnóstico que ocasiona podría compensar el infradiagnóstico real de la EPOC. Además, también insisten en que el posible error de sobreestimación de la enfermedad producido en ancianos no origina realmente una indicación de tratamiento, puesto que en estos pacientes (EPOC leve o GOLD I) sólo se recomiendan broncodilatadores de acción corta a demanda y, si están asintomáticos,

no los utilizarán. Argumentan que el criterio fijo evita sesgos y que disminuye la variabilidad ocasionada por la elección de ecuaciones de referencia (221).

En radical oposición a esta postura, el grupo BOLD destaca que el criterio fijo supone un error diagnóstico, que puede inducir sobretratamiento en ancianos, pero también favorece el infradiagnóstico en menores de 55 años, que se podrían beneficiar de la instauración de un tratamiento broncodilatador. Un cociente  $FEV_1/FVC > 0,70$  o incluso  $> LIN$  no excluye limitación al flujo aéreo, ya que si existe un incremento del volumen residual por atrapamiento aéreo, puede disminuir la FVC y, en consecuencia, el cociente  $FEV_1/FVC$  estará falsamente elevado, reflejando una “falsa” restricción. Frente a la supuesta simplicidad del criterio fijo, insisten en que el actual desarrollo de sistemas informáticos permite el cálculo instantáneo del LIN en la mayoría de los espirómetros y que la necesidad de los valores de referencia se mantiene, en cualquier caso, para la clasificación de gravedad de la EPOC (222,223).

No obstante, el criterio diagnóstico basado en el LIN requiere una cuidadosa selección de las ecuaciones de referencia que mejor se adaptan a la población estudiada, circunstancia que no siempre resulta fácil y también puede originar variabilidad en los resultados alcanzados. Al margen de la necesidad ya reconocida de disponer de ecuaciones de referencia específicos para los distintos grupos de edad (54), en los últimos años se debate si también es necesario disponer de ecuaciones de referencia post-broncodilatador.

En la práctica cotidiana, los valores espirométricos post-broncodilatador, que tienden a ser mayores, se comparan con valores de referencia obtenidos antes de la administración del broncodilatador, lo que probablemente genera errores de clasificación, ya que el LIN tiende a elevarse. Se dispone de poca información acerca de valores de referencia post-broncodilatador, aunque Johannessen et al (174) mostraron, en 515 sujetos de población europea, que podían existir diferencias relevantes entre los valores pre- y post-broncodilatador.

Desde un punto de vista conceptual, y puesto que el LIN se basa a menudo en un punto de corte arbitrario, que separa al 5% de los sujetos normales con los valores inferiores, y que por lo tanto se podría ver afectado por el uso del broncodilatador. Según este criterio, algunos autores consideran que las espirometrías realizadas pre-broncodilatador deberían compararse con los valores de referencia obtenidos sin la administración del broncodilatador. A su vez, consideran que las espirometrías post-broncodilatador deberían compararse con los valores de referencia post-broncodilatador, con la finalidad de mantener un LIN que equivalga al percentil 5 para evitar al máximo los errores de clasificación (174,175).

En esta línea, el grupo PLATINO, a partir de un muestreo por conglomerados de sujetos de 40 años o más, representativos de las zonas metropolitanas de São Paulo, Ciudad de México, Montevideo, Santiago de Chile y Caracas, realizó una espirometría a 5.183 sujetos de acuerdo con las recomendaciones de la *American Thoracic Society*, antes y después de la inhalación de 200 µg de salbutamol (175). Comprobaron que los valores de referencia tras broncodilatador para FEV<sub>1</sub> y FEV<sub>1</sub>/FVC fueron en promedio un 3% mayores que los obtenidos con la espirometría realizada antes de la inhalación del broncodilatador. Esta diferencia, que parece pequeña, causa un desplazamiento hacia arriba en el límite inferior de la normalidad de los valores esperados. Si se utiliza el valor de referencia pre-broncodilatador, en lugar del post-broncodilatador, los autores identifican un 3,2% de falsos negativos para obstrucción al flujo aéreo en el total de la población de 40 o más años de edad (175). Por otro lado, si se considera como criterio de obstrucción una prueba por debajo del LIN para el cociente FEV<sub>1</sub>/FVC post-broncodilatador (es decir, ajustado por edad), pero al sujeto se le realizan espirometrías sin broncodilatador y los resultados se comparan con valores de referencia pre-broncodilatador, se genera un 3,7% de falsos positivos y un 3,1% de falsos negativos para obstrucción al flujo aéreo.

Una aproximación complementaria para la elección del criterio diagnóstico la proporciona el análisis de su impacto clínico. Al margen de la carga que la enfermedad ocasiona para el paciente, la valoración sintomática también podría tener cierto valor pronóstico, dado que resulta conocido que los pacientes con EPOC leve más sintomáticos experimentan un deterioro acelerado de la función pulmonar (224).

La información disponible hasta ahora no muestra que los dos criterios diagnósticos enfrentados tengan demasiada relevancia en este aspecto. Vaz Fragoso et al (184), analizaron a 831 sujetos con un  $FEV_1/FVC < 0,70$ , en 179 de los cuales se encontraba por encima del LIN. Estos autores no detectaron diferencias entre los dos criterios diagnósticos en el riesgo de presencia de síntomas respiratorios. En sujetos de 20-44 años, De Marco et al (185) comprobaron que el deterioro de la función pulmonar o de las tasas de hospitalización dependen de la presencia de síntomas respiratorios, con independencia del criterio utilizado para detectar limitación al flujo aéreo (fijo o LLN). También apunta en esta línea un análisis de la cohorte austriaca del estudio “*Burden of Obstructive Lung Disease*” (BOLD) que comparó casos de “obstrucción discordante” ( $FEV_1/FVC < 0.7$  y  $> LIN$ ) con casos “normales” ( $FEV_1/FVC > 0.7$  y  $FVC > 80\%$  pred.), sin detectar diferencias en síntomas respiratorios como la tos, expectoración o disnea (225). Aunque los pacientes con “obstrucción discordante” referían una mayor incidencia de enfermedad cardíaca autodeclarada, tampoco encontraron diferencias en otras comorbilidades como asma, hipertensión, diabetes, ictus o tuberculosis (225).

Sobre la muestra con base poblacional del estudio EPI-SCAN, nuestro grupo demostró que los sujetos con un  $FEV_1/FVC$  post-broncodilatador menor de 0,70 pero mayor del LIN tienen una peor calidad de vida relacionada con la salud que los sujetos sanos (180). Una vez ajustado para los factores de confusión habituales, el criterio fijo seleccionaba a pacientes que tenían peores puntuaciones tanto en el cuestionario genérico EuroQoL 5D como en el específico *St George Respiratory Questionnaire* (SGRQ). Este hallazgo contrasta parcialmente con los resultados descritos por

Bridevaux et al (224), quienes no hallaron diferencias en la calidad de vida entre pacientes asintomáticos con EPOC leve y un grupo de referencia, mientras que los pacientes sintomáticos con EPOC leve sí tenían una peor calidad de vida. Además de suponer un indicio adicional sobre la heterogeneidad del grupo GOLD I y del carácter genérico del cuestionario utilizado por estos autores, sus resultados podrían estar condicionados por la propia selección en función de los síntomas respiratorios, que son un determinante esencial de la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes con formas incipientes de EPOC.

Al margen de la diferencia mencionada en la calidad de vida, el análisis de la muestra poblacional del estudio EPI-SCAN no mostró que la elección de los dos criterios diagnósticos de EPOC tuviera otras repercusiones sobre disnea, utilización de recursos, actividad física, tolerancia al ejercicio, comorbilidad o inflamación sistémica (180). De hecho, la comorbilidad cardiovascular suele desarrollarse en pacientes con EPOC más avanzada, habitualmente moderada-grave. La mortalidad cardiovascular se relaciona inversamente con el FEV<sub>1</sub>, como demuestra un estudio prospectivo con 29 años de seguimiento de la cohorte *Buffalo Health Study*, en el que la función pulmonar es un predictor a largo plazo de las tasas de supervivencia medias en ambos sexos (125). A su vez, en una cohorte clínica de pacientes con EPOC, se ha comprobado que los pacientes con enfermedad más grave tenían más morbilidad y mortalidad cardiovascular que los pacientes con EPOC más leve, especialmente arritmias, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca congestiva (226).

Todavía más recientemente, Izquierdo Alonso et al (227) realizaron un análisis secundario del estudio CONSISTE (Consecuencias sistémicas de la EPOC), en el que compararon sujetos con FEV<sub>1</sub>/FVC post-broncodilatador menor de 0,7 y mayor del LIN con sujetos control. Comprobaron que los primeros tenían una mayor frecuentación y un mayor número medio de visitas a urgencias en el último año.

En definitiva, la información disponible hasta la fecha señala que el criterio fijo permite seleccionar un grupo de sujetos que tienen un comportamiento clínico y una demanda de recursos sanitarios mayor que la población de referencia. Pero, sobre todo, pone de manifiesto la heterogeneidad de los sujetos identificados como EPOC leve por criterios GOLD, que desarrollan un amplio espectro de alteraciones.

### **3. Impacto sobre la historia natural de la EPOC: deterioro de la función pulmonar**

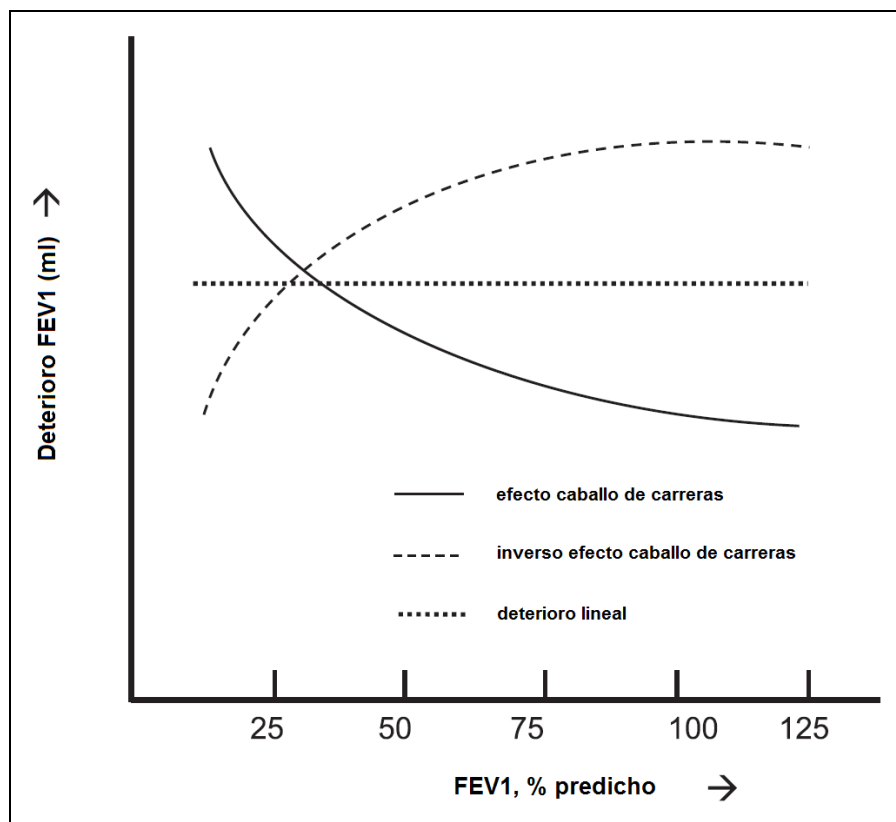
Los pacientes con EPOC analizados en el presente estudio presentan una tasa media de deterioro del FEV<sub>1</sub> post-broncodilatador de 48 ml/año. Sin embargo, ninguno de los dos criterios diagnósticos evaluados (fijo vs. LIN) muestra superioridad para la identificación de un deterioro acelerado de la función pulmonar.

En realidad, el análisis de la capacidad de los criterios diagnósticos para identificar deterioro de la función pulmonar presenta algunas limitaciones en su planteamiento. De forma esquemática, se podría considerar que existen dos modelos de deterioro de la función pulmonar. Según el clásico diagrama de Fletcher y Peto (2), la pérdida funcional es más lenta al principio y se intensifica a medida que el sujeto se va deteriorando. Es decir, al perder función pulmonar, la caída de la misma se hace más rápida (“efecto caballo de carreras”) (228). Por el contrario, los ensayos clínicos UPLIFT (197) y TORCH (229), han mostrado que la caída del FEV<sub>1</sub> es más rápida en las fases menos avanzadas de la enfermedad, y se enlentece a medida que la función pulmonar empeora (“inverso del efecto caballo de carreras”) (Figura 24).

El modelo que siga el deterioro de la función pulmonar podría tener notables implicaciones sobre el criterio diagnóstico más idóneo para detectarlo. Si la caída del FEV<sub>1</sub> se adaptase al “efecto caballo de carreras”, ninguno de los dos criterios analizados (fijo vs. LIN) sería útil para detectar un deterioro acelerado, puesto que surgiría en pacientes con un mayor grado de afectación. Por el contrario, si se



cumpliese el modelo sugerido por los ensayos UPLIFT y TORCH, el criterio fijo sería mejor que el LIN, ya que permitiría identificar precozmente deterioro acelerado.



**Figura 24.** Modelos teóricos de deterioro de la función pulmonar en relación con una caída lineal

Sin embargo, nuestros datos no demuestran que un criterio resulte superior a otro para detectar deterioro acelerado de la función pulmonar, lo que probablemente sugiere que los dos modelos teóricos mencionados tampoco se cumplen de forma completa. De hecho, información reciente sugiere que la pérdida de función pulmonar tiene un comportamiento muy heterogéneo en los pacientes con EPOC y que incluso, en algunos, logra mantenerse estable durante periodos más o menos prolongados (230).

En cualquier caso, nuestros resultados resultan concordantes, tanto en magnitud de la caída anual como en su dispersión, con los hallazgos de otros autores. En el ensayo clínico UPLIFT, se ha descrito una tasa de deterioro anual media del FEV<sub>1</sub> de 41 ml/año (197). Más recientemente, Vestbo et al (231) han analizado la caída del FEV<sub>1</sub> post-broncodilatador durante un periodo de tres años en una cohorte 2163 pacientes con EPOC del estudio “*Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints*” (ECLIPSE). Su tasa media de deterioro anual resulta ligeramente inferior a la hallada en nuestro estudio y en el UPLIFT, 33 ml/año, probablemente por el perfil de pacientes seleccionados para dicha cohorte. Sin embargo, también en este grupo comprueban que existe una gran dispersión en la pérdida anual de la función pulmonar, puesto que la desviación estándar media de la caída del FEV<sub>1</sub> resultó ser de 59 ml/año (231).

Pese a que la clasificación en los subgrupos del estudio no se relacionó con la tasa de deterioro de la función pulmonar, identificamos como predictores de deterioro acelerado el sexo masculino, los valores elevados de FEV<sub>1</sub> o FVC post-broncodilatador y la prueba de broncodilatadores positiva (Tabla 24). Estos resultados también están en consonancia con otros autores. Así, Casanova et al (230), en 751 pacientes con EPOC seguidos durante 64 meses, describen que un FEV<sub>1</sub> basal más elevado se relaciona con un mayor deterioro funcional. Por otra parte, Vestbo et al (231) comprueban que los pacientes con una caída más acelerada del FEV<sub>1</sub> son los fumadores activos, con fenotipo enfisema, prueba de broncodilatadores positiva y menor gravedad en la clasificación GOLD. Al igual que estos autores, nuestros pacientes con EPOC leve-moderada (GOLD I y II) también sufren una mayor caída anual del FEV<sub>1</sub> post-broncodilatador que los pacientes con enfermedad grave o muy grave (GOLD III y IV) (Tabla 23).

Entre los factores que contribuyen al deterioro acelerado de la función pulmonar en fumadores se encuentran factores genéticos y hereditarios, infecciones respiratorias en la infancia, la edad de inicio, intensidad y duración del tabaquismo, la

exposición a partículas ambientales (38) y la presencia de hiperrespuesta de las vías aéreas (232). Aunque la reversibilidad y la hiperrespuesta bronquial se asocian en ocasiones, son trastornos fisiopatológicos diferentes y no siempre relacionados. Por este mismo motivo, otros autores también han demostrado que la respuesta a la prueba de broncodilatadores no logra sustituir a la hiperrespuesta bronquial en la predicción de un deterioro más acelerado de la función pulmonar (233).

#### **4. Valor pronóstico de los criterios diagnósticos de EPOC**

Hasta la fecha, todavía se dispone de poca información sobre este aspecto, aunque diversos estudios sugieren que los pacientes con un cociente  $FEV_1/FVC$  menor de 0,70 y mayor del LIN (grupo IA de nuestro estudio) tienen un peor pronóstico que los sujetos sanos.

En un grupo de 4.965 ancianos del “*Cardiovascular Health Study*” (CHS) seguidos durante nueve años, Mannino et al (183) compararon la evolución en función del valor del  $FEV_1/FVC$ . Los 1.134 sujetos que tenían un  $FEV_1/FVC < 0,70$  pero  $> LIN$  presentaban un mayor riesgo ajustado de mortalidad (*hazard ratio* 1,30 [IC95% 1,1-1,5]) y de hospitalización por EPOC (*hazard ratio* 2,6 [IC95% 2,0-3,0]) en comparación con sujetos con función pulmonar normal. Estos datos sugieren que la utilización del criterio fijo permite seleccionar a un grupo de ancianos de riesgo, que serían clasificados como normales según el LIN.

Vaz Fragoso et al (184) también siguieron la evolución durante 12 años de 2.480 ancianos, de 65 a 80 años, y compararon el riesgo de mortalidad entre sujetos con un  $FEV_1/FVC < 0,70$  y  $< LIN$ . Identificaron a 831 enfermos con un  $FEV_1/FVC < 0,70$ , en 179 de los cuales también era menor del LIN. En comparación con los ancianos con función pulmonar normal, la *hazard ratio* ajustada fue 2,01 (IC95% 1,60-2,54) para los que tenían un  $FEV_1/FVC < LIN$  y 1,24 (IC95% 1,04-1,47) para los que tenían un  $FEV_1/FVC < 0,70$  (183). Estos datos sugieren que los enfermos con  $FEV_1/FVC < 0,70$

pero > LIN (grupo IA) tienen un menor riesgo de mortalidad que los pacientes con FEV<sub>1</sub>/FVC menor de 0,7 y del LIN (grupo IB), aunque resulte ligeramente superior al de los sujetos con función pulmonar normal.

La importancia pronóstica del criterio fijo en sujetos de otras edades se ha confirmado recientemente mediante un subanálisis de la muestra del tercer “*National Health and Nutrition Examination Survey*” (NHNES III), que analizó la mortalidad de 13.847 sujetos seguidos durante 18 años (234). En relación a los sujetos sanos, aquellos que correspondían al grupo IA de nuestro estudio (FEV<sub>1</sub>/FVC < 0,70 pero >LIN) tenían un mayor riesgo de mortalidad (*hazard ratio*: 1,46 [IC95% 1,21-1,86]). En el subgrupo de 60 o más años, también se mantenía un riesgo de mortalidad elevado (*hazard ratio*: 1,36 [IC95% 1,09-1,69]). De forma global, el subgrupo IA tenía un mayor riesgo de muerte respiratoria, cardiovascular o por cáncer (234).

## **5. El LIN para la clasificación de gravedad de la EPOC**

Reconocida la utilidad del criterio fijo para la identificación de sujetos con mayor riesgo, queda por aclarar si la incorporación del límite inferior de la normalidad a la clasificación de gravedad de la EPOC puede discriminar subgrupos con distinto pronóstico. En dicho caso, se podría acotar la heterogeneidad de los grupos GOLD.

Nuestros resultados ofrecen información muy novedosa sobre este campo, tanto en lo referente a mortalidad como a hospitalizaciones por exacerbaciones graves de EPOC.

### **a. Mortalidad**

Nuestros pacientes tienen una tasa ponderada de mortalidad de 10,7 muertes/1.000 pacientes/año, que muestra un comportamiento similar entre los subgrupos IA y IB, IIA y IIB y III-IV (Tabla 19). En realidad, el riesgo elevado de mortalidad se encuentra presente en los pacientes graves y muy graves, mientras que

las tasas de mortalidad no varían entre los subgrupos leves y los moderados (Tabla 21).

No obstante, el análisis del tiempo de supervivencia, que resulta más sensible para la detección de cambios, muestra un comportamiento diferente entre los enfermos con EPOC moderada con FEV<sub>1</sub> por encima o debajo de su límite inferior de la normalidad. De tal modo, que los enfermos de los subgrupos IA, IB y IIA tienen similares tiempos de supervivencia, mientras que los pacientes del subgrupo IIB tienen una menor supervivencia que los IA (*hazard ratio* ajustada: 2,50 [IC95% 1,08-5,88]; p=0,032) (tabla 22). Además, en la figura 23 se muestra como los subgrupos del estudio muestran un comportamiento escalonado en riesgo de mortalidad, que probablemente permitirá una mejor estratificación de la gravedad.

Un aspecto limitante de nuestro estudio radica en que no se han incluido en el análisis algunas variables que tienen reconocido valor pronóstico, como la puntuación de la disnea, el número de exacerbaciones previas, la calidad de vida relacionada con la salud, la hiperinsuflación, la hiperrespuesta bronquial, los gases sanguíneos, la hipertensión pulmonar, biomarcadores inflamatorios o la capacidad de ejercicio, evaluada por la distancia recorrida en la prueba de la caminata de seis minutos o por el consumo pico de oxígeno. Las características del diseño de este estudio no permitían recoger sistemáticamente estas variables y garantizar la adecuada calidad de las medidas obtenidas.

#### b. Hospitalizaciones por exacerbación grave

La gravedad de la propia exacerbación también es un aspecto que se debe considerar a la hora de enjuiciar el impacto de la agudización. En un estudio realizado para valorar el impacto de la exacerbación sobre la mortalidad, se observó que las exacerbaciones que precisaban ingreso hospitalario tienen peor pronóstico que las exacerbaciones atendidas en el hospital sin necesidad de ingreso (110).

Cada vez hay mayor evidencia de que las exacerbaciones graves pueden ser, por sí mismas, un factor de riesgo independiente de mortalidad (110,235-237). En un estudio observacional con cinco años de seguimiento, se observó cómo la frecuencia de exacerbaciones aumentaba el riesgo de muerte con independencia de otras variables pronósticas (238). En los pacientes que tenían una o dos exacerbaciones graves atendidas en el hospital (visitas a urgencias u hospitalizaciones), el riesgo de muerte se duplicó (IC95% 1,01-3,98) y en los frecuentadores (tres o más exacerbaciones al año) el riesgo de muerte aumentó por cuatro (IC95% 1,80-9,45) con relación a los casos que no presentaron ninguna exacerbación. La gravedad de la exacerbación también fue importante, puesto que los pacientes hospitalizados presentaron mayor mortalidad que los atendidos en urgencias sin ingreso. Estos resultados fueron replicados en un segundo estudio observacional con 185 pacientes, comprobado en esta ocasión que el riesgo de muerte es independiente incluso del índice BODE (235) y también se han observado en otras dos cohortes españolas con seguimiento longitudinal. Concretamente, Esteban et al (236), en un estudio con 611 pacientes con EPOC seguidos durante 5 años, encontraron que la hospitalización se asoció de forma independiente a mortalidad, tanto respiratoria (*hazard ratio*: 1,53 [IC95% 1,18-1,98]) como mortalidad por todas las causas (*hazard ratio*: 1,48 [IC95% 1,20-1,83]). De forma similar, Alfageme et al (237), en otra cohorte con 596 pacientes con EPOC, también han demostrado que la presencia de exacerbaciones, especialmente si son repetidas, se asocia de forma independiente a mortalidad por todas las causas (*hazard ratio*: 1,85 [IC95% 1,24-2,78]).

Nuestros resultados muestran una tasa ponderada media de hospitalizaciones de 22,9 ingresos/100 pacientes x año, que resulta similar a la de los estudios anteriormente mencionados (110,235-237). La comparación de las tasas de hospitalización muestra un comportamiento diferenciado entre enfermos con EPOC leve, moderada y grave-muy grave, pero no muestra diferente riesgo entre los subgrupos leves (IA y IB) o moderados (IIA y IIB) (Tabla 14 y Figura 17).

Frente al número de eventos en cada subgrupo del estudio, la tasa de exacerbaciones ponderada ajusta cada tasa individual en función del tiempo de seguimiento y elimina el sesgo que podría ocasionar que se produjera una exacerbación en un paciente con un tiempo de seguimiento muy corto, por ejemplo, un día (239). Suissa analizó el impacto que podrían tener las diferentes formas de cálculo de las tasas de exacerbación por paciente y año sobre una cohorte de pacientes con EPOC (240). Mediante un sistema de asignación automática, comparó dos grupos homogéneos de 1.137 pacientes cada uno, representativos de un grupo de intervención y otro control. El riesgo relativo de exacerbaciones con la intervención fue 0,75 con la aproximación ponderada, frente a 0,57 y 0,63 con las dos aproximaciones no ponderadas (240). Se demuestra, por tanto, que la aproximación no ponderada tiende a exagerar el beneficio de una intervención, mientras que la aproximación no ponderada es más exigente para detectar una diferencia.

Pero, a su vez, en el análisis de la tasa ponderada, existen dos posibles aproximaciones estadísticas para determinar el intervalo de confianza y estimar su significación: la distribución de Poisson y la variabilidad extra-Poisson (240). La primera asume que las exacerbaciones se producen de forma aleatoria, pero que los pacientes son homogéneos para su tasa de exacerbaciones. La comparación se establece por el modelo de regresión de Poisson, que requiere la conversión logarítmica de la variable dependiente (logaritmo de la tasa de exacerbaciones) y, para controlar las diferentes duraciones del seguimiento, también utiliza el logaritmo del tiempo de seguimiento. El problema de los análisis basados en la distribución de Poisson radica en que los pacientes con EPOC no son homogéneos para su tasa de exacerbaciones (239). Frente a ello, el análisis de variabilidad extra-Poisson pretende controlar la heterogeneidad de los pacientes. Para los cálculos suma dos componentes de la varianza. La variabilidad intra-paciente, por el modelo estándar anterior, y la variabilidad entre-pacientes, estimada y cuantificada utilizando un

parámetro de sobredispersión, como una medida de la desviación estándar de las diferencias adicionales en las tasas de exacerbación entre pacientes (239).

En el mismo modelo de Suissa comentado anteriormente (240), también se puede apreciar la importancia del control de la heterogeneidad entre-sujetos para la tasa de exacerbaciones. Para un mismo efecto de la intervención (0,79), el nivel de significación puede resultar muy elevado cuando no se controla la variabilidad entre-sujetos ( $p=0,0007$ ) o irrelevante cuando se controla ( $p=0,12$ ) (240). Este error resulta especialmente importante cuando las tasas de exacerbación son elevadas y existe más disparidad entre los pacientes. Por el contrario, en estudios con tasas de exacerbación muy bajas resultan menos importantes.

Teniendo en cuenta estas circunstancias, puede justificarse que la exigencia del modelo de análisis planteado en nuestro estudio para las tasas de hospitalización dificulte la obtención de diferencias significativas. De hecho, otras aproximaciones resultan más sensibles para la discriminación del riesgo. El análisis dicotómico de haber sufrido algún ingreso durante el periodo de seguimiento frente a la ausencia de hospitalización (tabla 16), muestra que el riesgo de los pacientes IB está próximo a alcanzar diferencias estadísticamente significativas con respecto a los enfermos IA (*odds ratio* ajustada: 1.66 [IC95% 0,98-2.81];  $p=0.059$ ). Mientras que los pacientes con enfermedad moderada (subgrupos IIA y IIB) tienen un riesgo superior a los IA (Figura 18).

El tiempo hasta la primera hospitalización todavía muestra una mayor sensibilidad en la detección de diferencias entre los subgrupos. En este caso, los enfermos con EPOC leve y un  $FEV_1/FVC < LIN$  tienen más riesgo de hospitalización que los pacientes con EPOC leve y  $FEV_1/FVC > LIN$  (*hazard ratio* ajustada: 1,62 [IC95% 1,01-2,60];  $p=0,045$ ) (Tabla 17). Además, la representación de las curvas de supervivencia muestra un riesgo escalonado entre los pacientes del subgrupo IA, los de los subgrupos IB y IIA, los del subgrupo IIB y los de los subgrupos III y IV (Figura 19). En este sentido, resulta destacable que los pacientes con EPOC leve y  $FEV_1/FVC$



< LIN tienen un comportamiento más similar a los enfermos con EPOC moderado y  $FEV_1 > LIN$  que a los pacientes con EPOC leve y  $FEV_1/FVC > LIN$  (Figura 19). Esto probablemente sugiere que la definición GOLD de los grupos leve y moderado resulta muy amplia y no discrimina de forma adecuada a subgrupos de riesgo. Por este mismo motivo, la incorporación del LIN podría mejorar la capacidad pronóstica de la clasificación de gravedad de la EPOC.



## **VI. CONCLUSIONES**



## CONCLUSIONES

1. Las discrepancias en la clasificación de gravedad de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica utilizando un criterio fijo o el límite inferior de la normalidad son frecuentes. En un ámbito clínico, encontramos que un 71% de los enfermos con enfermedad leve tienen un cociente  $FEV_1/FVC$  post-broncodilatador superior a su límite inferior de la normalidad. A su vez, un 39% de pacientes con EPOC moderada tienen un  $FEV_1$  post-broncodilatador mayor de su límite inferior de la normalidad.
2. El sexo masculino, la edad avanzada y la presencia de comorbilidad se asocian a la existencia de discordancia entre la clasificación de enfermedad leve o moderada en función de los dos criterios evaluados. El patrón de consumo de tabaco no guarda relación con esta discrepancia diagnóstica.
3. El deterioro anual de la función pulmonar es mayor en los pacientes con EPOC leve o moderada que en los graves o muy graves, pero la subclasificación en función del límite inferior de la normalidad no detecta comportamientos diferenciados.
4. Junto con el sexo masculino, la edad, el índice de masa corporal, el tabaquismo activo y la comorbilidad, la subclasificación de gravedad de la EPOC, establecida en función del límite inferior de la normalidad, son identificados como predictores independientes de mortalidad.
5. La reasignación de pacientes con EPOC moderada a dos subgrupos en función de si están por encima o por debajo del límite inferior de la normalidad del  $FEV_1$  post-

broncodilatador discrimina mortalidad. Mientras que los primeros no presentan un incremento de mortalidad con respecto a los enfermos con EPOC leve, los segundos tienen un riesgo de fallecimiento un 252% mayor.

6. La subdivisión de los grupos leve y moderado en función del límite inferior de la normalidad no discrimina variaciones en las tasas ponderadas de hospitalización por exacerbación grave de EPOC.
7. Sin embargo, el tiempo libre hasta el primer ingreso es dependiente de la clasificación de gravedad de la EPOC estratificada por el límite inferior de la normalidad. Así, los pacientes con enfermedad leve que se encuentran por debajo del límite inferior de la normalidad tienen un 62% más riesgo de sufrir un ingreso hospitalario que los enfermos que se encuentran por encima del mismo.
8. La aplicación del límite inferior de la normalidad del cociente  $FEV_1/FVC$  y del  $FEV_1$  permite discriminar subgrupos de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica que presentan distinto riesgo de mortalidad y hospitalización. Por tanto, la incorporación de este criterio a la clasificación de gravedad espirométrica de la EPOC podría mejorar su capacidad pronóstica.

## **VII. BIBLIOGRAFÍA**





## REFERENCIAS

1. Barberá JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, Izquierdo JL, Monsó E, Montemayor T, et al. Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol 2001; 37: 297-316.
2. López AD, Murria CCJL. The global burden of disease, 1990-2020. Nature Med 1999;4:1241-1243.
3. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. Br Med J 1977; 1:1645-1648.
4. Casan P. EPOC: aspectos históricos. La Habana, Asma y EPOC, 2004
5. García G. Setenta y un años de historia de la EPOC en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (1935-2006). Rev Inst Nal Enf Ref Mex 2006;19:316-320.
6. Dornhorst AC. Respiratory insufficiency. Lancet 1955;268: 1185-1187.
7. Sneider GL, Kleinreman J, Thurlbeck WM, Bengali ZH. The definition of emphysema: report of National Heart and Blood Institute, division of Lung Disease, workshop. Am Rev Respir Dis 1985;132:182-185.
8. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152:S77-S120.
9. European Respiratory Society. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). European Respiratory Society consensus statement. Eur Respir J 1995;8:1398-1420.
10. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1997;52:1-28.
11. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernández P, Marciniuk D, Balter M, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease-2003. Can Respir J 2003;10(Suppl A):11A-65A.

12. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-1276.
13. Álvarez-Sala JL, Cimas E, Masa JF, Miravittles M, Molina J, Naberan K, et al. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC). Recomendaciones para la atención al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001;37:269-278.
14. Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala F, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:347-360.
15. National Heart, Lung and Blood Institute. Global initiative for chronic obstructive lung disease. NIH publication n° 2071, 2001.
16. Sunyer J. Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 17: 1024-1033.
17. Encuesta Nacional de Salud 2006. Ministerio de Sanidad. Disponible en: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2006.htm> (Última visita: 24 de junio de 2011).
18. Plan Nacional de Drogas 2006. Disponible en: <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/estudios/home.htm> (Última visita: 24 de junio de 2011).
19. Rose JE, Behm FM, Westman EC, Mathew RJ, London ED, Hawk TC, et al. PET studies of the influences of nicotine on neural systems in cigarette smokers. *Am J Psychiatry* 2003;160:323-333.
20. Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Pappas N, Logan J, Mac Gregor R. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature* 1996;379:733-736.

21. Prescott E, Lange P, Vestbo J, and the Copenhagen City Heart Study Group. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999;13:1109-1114.
22. Sandford AJ, Weir TD, Paré PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10:1380-1391.
23. Biglino L, Girón B, Fernández R. Encuesta nacional de salud 1995. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1996.
24. Cassano PA, Hu G. Antioxidant Nutrients and pulmonary function: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2000; 151(10):975-981.
25. Grievink L, Smit HA, Ocke MC, Van Veer P, Kromhout D. Dietary intake of antioxidant (pro)-vitamins, respiratory symptoms and pulmonary function: the MORGEN study. *Thorax* 1998;53:166-171.
26. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1968; 278: 1355-1360.
27. Cosio MG, Ghezzo H, Hogg JC, Corbin R, Loveland M, Dosman J, et al. The relations between structural changes in small airways and pulmonary function tests. *N Engl J Med* 1978; 298: 1277-1281.
28. Filkenstein R, Fraser RS, Ghezzo H, Cosio MG. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1666-1672.
29. Keating VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 530-534.
30. Boschetto P, Quintavalle S, Zeni E, Leprotti S, Potena A, Ballerin L. Association between markers of emphysema and more severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006;61:1037-1042.

31. Barberá Mir JA, Cosío MG. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En: Farreras P, Rozman C, eds. Medicina Interna. 15ª edición. Barcelona, Elsevier, 2004: 740-750.
32. Sethi S, Wrona C, Eschberger K, Lobbins P, Cai X, Muiyphy TF. Inflammatory profile of new bacterial strain exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:491-497.
33. Peces-Barba G, Barberá JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2008;44:271-281.
34. Feenstra, Talitha L, Marianne van Genugten, Rudolf Hoogenveen, et al. The Impact of Aging and Smoking on the Future Burden of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164: 590-596.
35. Kesten S, Chapman KP. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993;104:254-258.
36. Barberá JA, Cosío MJ. Enfermedades obstructivas de las vías aéreas. En: Farreras P, Rozman C, eds. Medicina Interna. 13ª edición. Barcelona, Doyma, 1995: 737.
37. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbation. *Chest* 2000;117 (Suppl 2): 398S-401S.
38. Tashkin DP, Detels R, Simmons M, Liu H, Coulson AH, Sayre J, Rokaw S. The UCLA population studies of chronic obstructive respiratory disease: XI. Impact of air pollution and smoking on annual change in forced expiratory volume in one second. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1209-1217.
39. Schols A, Wousters E, Soeters P, Westertep K. Body Composition by bioelectrical impedance analysis compared to deterium dilution and skinfold anthropometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Nutr* 1991; 53: 421-424.

40. Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1453-1455.
41. Schols A, Buurman W, Van den Brekel S. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996;51: 819-824.
42. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1791-1797.
43. Gea J, Orozco-Levi M, Barreiro E. Particularidades fisiopatológicas de las alteraciones musculares en el paciente con EPOC. *Nutr Hosp* 2006;21:62-68.
44. Rochester DF, Braun NMT, Arora NS. Respiratory muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:151-154.
45. Goldman MD, Grassino A, Mead J, Sears A. Mechanics of the human diaphragm during voluntary contraction: Dynamics. *J Appl Physiol* 1978; 44: 840-848.
46. Killian KJ, Leblanc P, Martin DH, Summers E, Jones NL, Campbell EJM: Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 935-940.
47. Thompson WL. Pulmonary Disease. En: Stoudemire A, Fogel BS, Greeberg DB, eds. *Psychiatric care of the medical patient*. 2ª edición. New York, Oxford University Press, 2000:757-774.
48. Light RW, Merrill EJ, Despars JA, Gordon GH, Mutalipassi LR. Prevalence of Depression and Anxiety in Patients with COPD. Relationship to functional capacity. *Chest* 1985;87:35-38.
49. McDowell I, Newell C. *Measuring Health. A guide to Ratings Scales and Questionnaires*. New York, Oxford University Press, 1987:3-31.

50. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991; 85 (Suppl B): 25S-31S.
51. Guell R, Casan P, Sangenís M, Santís J, Morante F, Borrás JM, Guyatt G. Traducción española y validación de un cuestionario de calidad de vida en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 1995; 31: 202-210.
52. Ferrer M, Alonso J, Prieto L, Plaza V, Monsó E, Marrades R, et al Validity and reliability of the St George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example. *Eur Respir J* 1996; 9:1160-1166.
53. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948-968.
54. Garcia-Rio F, Pino JM, Dorgham A, Alonso A, Villamor J. Spirometric reference equations for European females and males aged 65-85 yrs. *Eur Respir J* 2004; 24: 397-405.
55. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002; 20: 1117-1122.
56. Burge PS, Calverley PM, Daniels JME. The acute effects of oral prednisolone in patients with COPD in the ISOLDE trial: responders and non-responders. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: A126.
57. Cooper JD, Patterson GA, Sundaresan RS, Trulock EP, Yusef RD, Pohl MS, et al. Results of 150 consecutive bilateral lung volume reduction procedures in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovascular Surg* 1996;112:1319-1329.
58. Chetty KG, Brown SE, Light RW. Identification of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease from routine chest radiographs. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:338-341.

59. Klein JS, Gamsu G, Webb WR, Golden JA, Mullen NL. High-resolution TC diagnosis of emphysema in symptomatic patients with normal chest radiographs and isolated low diffusing capacity. *Radiology* 1992;182: 817-821.
60. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chao Uat A, Charpentier C, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving longterm oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995; 107:1193-1198.
61. American Thoracic Society Statement. Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-117.
62. Wilson DH, Wakefield MA, Steven ID, Rohrsheim RA; Esterman AJ, Graham NM. "Sick of Smoking": evaluation of a targeted minimal smoking cessation intervention in general practice. *Med J Aust* 1990; 152:518-521.
63. Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1999;130:397-403.
64. Man WD, Mustafa N, Nikolettou D, Kaul S, Hart N, Ralfferty GF, et al. Effect of salmeterol on respiratory muscle activity during exercise in poorly reversible COPD. *Thorax* 2004;59:471-476.
65. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:832-840.
66. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D, Cooper JA, Korducki L, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143:317-326.
67. Casaburi R, Kukatka D, Cooper CB, Witek TJ, Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005;127:809-817.

68. Vestbo J, Sorensen T, Lante P, Brix A, Torre P, Viskum. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1819-1823.
69. Burge PS, Calverley PMA, Jones P, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-1303.
70. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449-456.
71. Hansen NC, Skriver A, Brorsen-Riis L, Balslov S, Evald T, Malbaek N, et al. Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir Med* 1994;88:531-535.
72. Report of the Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981;1:681-686.
73. Warne PJ. COPD: Market Opportunities for New Therapies and Diagnostics. Richmond, PBJ Publications, 2000.
74. European Respiratory Society: Preliminary data from European White Book on Lung Disease. Disponible en <http://www.ersnet.org> (Último acceso: 13 de abril de 2011).
75. Cabré JJ, Ortega Y, Guillén A, Farré J, Checa E, Rull B. Competencias perdidas, competencias encontradas. *Salud Global* 2000;4:20-21.
76. Naberán Toña C. Encuesta de la actitud terapéutica y de control de los médicos generales de las ABS de Barcelona respecto a enfermedades obstructivas respiratorias. *Aten Primaria* 1994;13:112-116.
77. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive



- pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 532-555.
78. Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz C, Villasante C, Masa JF, et al. Variaciones geográficas en la prevalencia y diagnóstico insuficiente de la EPOC. Resultados del estudio epidemiológico multicéntrico IBERPOC. *Chest* 2000; 118: 981-989.
79. Brotons B, Pérez JA, Sánchez-Toril F, Soriano S, Hernández J, Belenguer JL. Prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y del asma. Estudio transversal. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 149-152.
80. Marco L, Martín JC, Corres M, Luque R, Zubillaga G. Enfermedad obstructiva crónica en la población general. Estudio epidemiológico realizado en Guipúzcoa. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 23-27.
81. Jaén JI, Castro C, Gontán MJ, López F. Prevalencia y factores de riesgo de EPOC en fumadores y ex fumadores. *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 554-558.
82. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of live and daily life activities. *Thorax* 2009;64:863-868.
83. Buist SA, Mc Burnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007;370:741-750.
84. Menezes AM, Victora CG, Pérez-Padilla R. The PLATINO Team. The Platino project: methodology of a multicenter prevalence survey of chronic obstructive pulmonary disease in major Latin American cities. *BMC Med Res Methodol* 2004;4:15.
85. Menezes AM, Pérez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, López MV, Valdivia G, et al; PLATINO Team. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366:1875-1881.

86. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, Adachi M, Nagai A, Kuriyama T, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 2004; 9; 458-465.
87. Petty TL. Scope of the COPD problem in North America. Early studies of prevalence and NHANES III Data: Basis for Early Identification and Intervention. *Chest* 2000;117:326S-331S.
88. Miravittles M, Fernández I, Guerrero T, Murio C. Desarrollo y resultados de un programa de cribado de la EPOC en atención primaria. El proyecto PADO. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 500-505.
89. Owens GR for the principal investigators of the Lung Health Study. Public screening for lung disease: Experience with the NIH Lung Health Study. *Am J Med* 1991; 91 (Supl 4A): 37S-40S.
90. Van der Boom G, Routten-Van Mólken MPMH, Tirimanna PRS, Van Schayck CP, Folgerin H, Van Weel C. The association between health-related quality of life and medical consultation for respiratory symptoms: results of the DIMCA program. *Eur Respir J* 1998; 11: 67-72.
91. Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. *Chest* 2000; 117 (Suppl. 2): 5S-9S.
92. de Miguel Díez J, Izquierdo Alonso JL, Molina Paris J, Rodríguez González-Moro JM, de Lucas Ramos P, Gaspar Alonso-Vega G. Fiabilidad del diagnóstico de la EPOC en atención primaria y neumología en España. Factores predictivos. *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 203-208.
93. Instituto Nacional de Estadística. Disponible en : <http://www.inebase.es> (Último acceso: 13 de abril de 2011).
94. Boletín de la Organización Mundial de la Salud 2010;88:879-879.
95. Murray CJL, Lopez AD. The Global Burden of Disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and Projected to 2020. Cambridge, Harvard University Press, 1996.

96. Mathers CD, Roncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLOS Med* 2006; 3:2011-2030.
97. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Mortalidad. España y comunidades autónomas. Mortalidad por causas y sexo (1989-1998). Disponible en: <http://cne.isciii.es/mortal/mortal98/Cau8098.html> (Último acceso: 13 de abril de 2011).
98. European Respiratory Society. European Lung White Book. Huddersfield, European Respiratory Society Journals, 2003.
99. Soriano JB, Miravittles M. Datos epidemiológicos de la EPOC en España. *Arch Bronconeumol* 2007; 43 (Supl 1):2-9.
100. Murray CJL, López AD. Evidence based health policy lessons from the global burden of disease study. *Science* 1996; 274: 740-743.
101. Mannino DM; Doherty DE, Buist AS. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Respir Med* 2006;100:115-122.
102. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agustí AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28:1245-1257.
103. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2005; 142: 233-239.
104. Moreno A, Montón C, Belmonte Y, Gallego M, Pomares X, Real J. Causas de muerte en pacientes con EPOC grave. Factores pronósticos. *Arch Bronconeumol* 2009; 45: 181-186.
105. Martí S, Muñoz X, Ríos J, Morell F, Ferrer J. Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy. *Eur Respir J* 2006;27:689-696.

106. Zielinski J, Macnee W, Wedzicha J, Ambrosino N, Braghiroli A, Dolensky J. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997;52:43-47.
107. García-Aymerich J, Farrero E, Félez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Antó JM. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003;58:100-105.
108. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PMA, Celli B, Anderson JA, Ferguzon GT, Yates JC, Willits LR, Vestbo J. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009;10:59.
109. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:14-20.
110. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925-931.
111. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:959-967.
112. Groenewegen KH, Schols AMWJ, Wouters E. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003;124:459-467.
113. Chen Y, Horne SL, Dosman JA. Increased susceptibility to lung dysfunction in female smokers. *Am Rev Respir Dis* 1991;143: 1224-1230.
114. Prescott E, Bjerg AM, Andersen PK, Lange P, Vestbo J. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. *Eur J Respir J* 1997;10:822-827.

115. Machado MC, Krishnan JA, Buist SA, Bilderback AL, Fazolo GP, Santarosa MG, et al. Sex differences in survival of oxygen-dependent patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:524-529.
116. Chailleux E, Laaban J-P, Veale D. Prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long-term oxygen therapy: data from ANTADIR observatory. *Chest* 2003;123:1460-466.
117. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. *Ann Intern Med* 1980;93:391-398.
118. Mannino D. Women and chronic obstructive pulmonary disease. Does sex influence survival? *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174:488-489.
119. Soler Cataluña JJ, Martínez García MA. Factores pronósticos en la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2007; 43: 680-691.
120. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:544-549.
121. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-1505.
122. Traver GA, Cline MG, Burrows B. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a 15-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:895-902.
123. Mannino DM, Buist AS, Petty TL, Enright PL, Redd SC. Lung function and mortality in the United States: data from the first National Health and Nutrition Examination Survey Follow Up study. *Thorax* 2003;58:388-393.
124. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart GL, Gillis GR, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ* 1996;313:711-715.

125. Schunemann HJ, Dorn J, Grant BJ, Winkelstein W Jr, Trevisan M. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest* 2000;118:656-664.
126. Burrows B, Kettel LJ, Niden AH, Rabinowitz M, Diener CF. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1972;286:912-918.
127. Burgess MI, Mogulkoc N, Bright-Thomas RJ, Bishop P, Egan JJ, Ray SG. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:633-639.
128. Incalzi RA, Fuso L, De Rosa M, Di Napoli A, Basso S, Pagliari G, et al. Electrocardiographic signs of chronic cor pulmonale: a negative prognostic finding in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 1999;99:1600-1605.
129. Wiles FJ, Hnizdo E. Relevance of airflow obstruction and mucus hypersecretion to mortality. *Respir Med* 1991;85:27-35.
130. Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. The relation of ventilatory impairment and of chronic mucus hypersecretion to mortality from obstructive lung disease and from all causes. *Thorax* 1990;45:579-585.
131. Pistelli R, Lange P, Miller DL. Determinants of prognosis of COPD in the elderly: mucus hypersecretion, infections, cardiovascular comorbidity. *Eur Respir J* 2003; 21 (Suppl 40):10-14.
132. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T, on behalf of the Kansai COPD Registry and Research Group in Japan. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121:1434-1440.
133. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004;23:28-33.

134. Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Montes de Oca M, Médez RA et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-1012.
135. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almidal T. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1856-1861.
136. Gray Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Macklem PT, Martin JG. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:961-966.
137. Cote CG, Celli BR. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J* 2005; 26:630-636.
138. Hurst JR, Wedzicha JA. What is (and what is not) a COPD exacerbation: thoughts from the new GOLD guidelines. *Thorax* 2007; 62:198-199.
139. De Miguel Díez J, Méndez Bailón M. Comorbilidad en la EPOC. Implicaciones diagnósticas y terapéuticas. *Rev Patol Respir* 2008; 11 (Supl 2): 209-216.
140. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. *Eur Respir J* 2006; 27: 397-41.
141. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr; DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanent Medical Care Program. *Chest* 2005;128: 2068-2075.
142. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 8-11.
143. Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J COPD* 2009; 4: 337-349.
144. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease,

- Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 2006;16: 63-70.
145. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;32: 962-969.
146. Soriano JB, Rigo F, Guerrero D, Yáñez A, Fortaleza J, Frontera G et al. High prevalence of undiagnosed airflow limitation in patients with cardiovascular disease. *Chest* 2010;137: 333-340.
147. Lucas Ramos P, Izquierdo Alonso JL, Rodríguez González Moro JM, Bellón Cano JM, Ancochea Bermúdez J, Calle Rubio M, et al. Asociación de factores de riesgo cardiovascular y EPOC. Resultados de un estudio epidemiológico (estudio ARCE). *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 233-238.
148. Bach P, Ginsberg RJ. Epidemiology of lung cancer. En: Ginsberg RJ, editor. *Lung Cancer*. Hamilton, BC Decaer, 2002; 1–10.
149. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med* 1986;105:503-507.
150. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Marcus EB, Buist AS. Prospective study of pulmonary function and lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:307-311.
151. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med* 2003;163:1475-1480.
152. Papi A, Casoni G, Caramori G, Guzzinati I, Boschetto P, Ravenna F, et al. COPD increases the risk of squamous histological subtype in smokers who develop non-small cell lung carcinoma. *Thorax* 2004;59:679-88.
153. Petty TL. The History of COPD. *Int J COPD* 2006; 1: 3-14.



154. Foster TS, Miller JD, Marton JP, et al. Assesment of the economic burden of COPD in the US: a review and synthesis of the literature. *COPD* 2006; 3: 211-218.
155. Gisbert R, Brosa M, Figueras M, Mindán E, Rovira J. El coste de la enfermedad en España: el coste de las enfermedades cardiovasculares. Barcelona, Merck&Co Soikos, 1997.
156. Figueras M, Brosa M, Gisbert R. El coste de la bronquitis crónica en España. Enfoque incidencia. *Rev Esp Farmacoecon* 1999;2: 33-43.
157. Miravittles M, Mayordomo C, Artés M, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL, on Behalf of the EOLO Group. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in general practice. *Respir Med* 1999; 93: 173-179.
158. Miravittles M, Segú JL, Guerrero T, Gisbert R, Murio C (Grupo DAFNE). Estudio farmacoeconómico del tratamiento antibiótico de las agudizaciones de la bronquitis crónica en atención primaria. *Aten Primaria* 2000; 25: 153-159.
159. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007; 370: 765-73.
160. Masa FJ, Sobradillo V, Villasante C, Jiménez-Ruiz CA, Fernández-Fau L, Viejo JL, Miravittles M. Costes de la EPOC en España. Estimación a partir de un estudio epidemiológico poblacional. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 72-79.
161. Ruiz I, Cía MA, Aznar MT, Company V, Orozco A. Análisis del coste farmacéutico en el GRD-88: enfermedad obstructiva crónica. *Farm Hosp* 1996; 20: 49-54.
162. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:225-244.
163. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, Yernault JC, Decramer M, Higenbottam T, Postma DS, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995;8:1398-1420.

164. National Institute for Clinical Excellence. Clinical Guideline 12. Chronic obstructive pulmonary disease February 2004. Disponible en: [www.nice.org.uk/CG012NICEguideline](http://www.nice.org.uk/CG012NICEguideline) (último acceso: 17 mayo de 2011).
165. Ferguson GT, Enright PL, Buist AS, et al. Office spirometry for lung health assessment in adults: A consensus statement from the National Lung Health Education Program. *Chest* 2000;117:1146–1161.
166. Celli BR, MacNee W, Agustí A, Anzueto A, Berg B et al. Standards for the diagnosis and treatment of patient with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-946.
167. Shirtcliffe P, Weatherall M, Marsh S, Travers J, Hansell A, Mc Naughton A, Aldington S, Muellerova H, Beasley R. COPD prevalence in a random population survey a matter of definition. *Eur Respir J* 2007;30:232-239.
168. Masa JF, González MT, Pereira R, Mota M, Riesco JA, Corral J, et al. Validity of spirometry performed on line. *Eur Respir J* 2011;37:911-918.
169. Sanchis Aldás J, Casan Clarà P, Castillo Gómez J, González Mangado N, Palenciano Ballesteros L, Roca Torrent J. Espirometría forzada. En: Caminero Luna JA, Fernández Fau L, editores. Recomendaciones SEPAR. Barcelona, Ediciones Doyma, 1998: 1-18.
170. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-1136.
171. Ruiz Aguirre J, Vilert Garrofa E, Solanas Saura P, Morera Jordán C, Mallorquí Beltrán C, Mas Marqués M. Costes de la espirometría como prueba de cribado en atención primaria de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Aten Primaria* 2005; 36:373-377.
172. Johannessen A, Omenaas ER, Bakke PS, Gulsvik A. Implications of reversibility testing on prevalence and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: a community study. *Thorax* 2005;60:842-847.

173. Schermer TRJ, Smeele IJM, Thoonen BPA, Lucas AEM, Grootens JG, van Boxem TJ, Heijdrae YF, van Weel C. Current clinical guideline definitions of airflow obstruction and COPD overdiagnosis in primary care. *Eur Respir J* 2008; 32: 945-952.
174. Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER, Eide GE, Bakke PS, Gulsvik A. Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1316-1325.
175. Pérez-Padilla R, Torre Bouscoulet L, Vázquez-García JC, Muiño A, Márquez M, López MV, Montes de Oca M, Tálamo C, Valdivia G, Pertuze J, Jardim J, Menezes AM; grupo PLATINO. Valores de referencia para la espirometría después de la inhalación de 200 microg de salbutamol. *Arch Bronconeumol* 2007;43:530-534.
176. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, Liu D, Burkhart D, Cassino C, Kesten S. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J* 2008;31:742-750.
177. Ruppel G, Enright PL, Pedersen OF, Crapo RO, Miller MR, Jensen RL, Falaschetti E, Schouten JP, Hankinson JL, Stocks J, Quanjer PH. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax* 2008;63:1046-1051.
178. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Spirometric criteria for airway obstruction. *Chest* 2007;131: 349-355.
179. Alvarez-Gutiérrez FJ, Miravittles M, Calle M, Gobartt E, López F, Martín A, Grupo de Estudio EIME. Impacto de la EPOC en la vida diaria de los pacientes. Resultados del estudio multicentrico EIME. *Arch Bronconeumol* 2007;43:64-72.
180. García-Río F, Soriano JB, Miravittles M, Muñoz L, Durán-Tauleria E, Sánchez G, et al. Overdiagnosing subjects with COPD using the 0.7 fixed ratio: correlation with a poor health-related quality of life. *Chest* 2011; 139:1072-1080.

181. Cerveri I, Corsico AG, Accordini S, Niniano R, Ansaldo E, Antó JM, et al. Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV<sub>1</sub>/FVC <70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes. *Thorax* 2008;63:1040-1045.
182. Roberts SD, Farber MO, Knox KS, Phillips GS, Bhatt NY, Mastronarde JG, Wood KL. FEV<sub>1</sub>/FVC ratio of 70% misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. *Chest* 2006;130:200-206.
183. Mannino DM, Buist AS, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function?. *Thorax* 2007;62:237-241.
184. Vaz Fragoso CA, Concato J, McAvay G, Van Ness PH, Rochester CL, Yaggi HK, Gill TM. The ratio of FEV<sub>1</sub> to FVC as a basis for establishing chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:446-451.
185. de Marco R, Accordini S, Antó JM, Gislason T, Heinrich J, Janson Ch, et al. Long-term outcomes in mild/moderate COPD in the European Community Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 956-963.
186. Clasificación Internacional de Enfermedades. 9ª Revisión. Modificación Clínica. (CIE-9-MC). 5ª Edición. Madrid, Ministerio de Sanidad y Consumo, 2006.
187. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993;16 (Suppl.6):5-40.
188. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Bugos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J; ATS/ERS Task Force. Standardization of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-338.

189. Rivero Cuadrado A. Análisis y desarrollo de los GRD en el Sistema Nacional de Salud. Madrid, Ministerio de Sanidad y Consumo, 1998.
190. All Patient Diagnosis Related Groups (APDRGs) Versión 21.0. Definitions Manual. 3M Health Information Systems, 2003.
191. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-383.
192. Charlson ME, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1245-1251.
193. Pérez López C. Métodos estadísticos avanzados con SPSS. Madrid, Thomson Editores, 2005.
194. Esteban C, Moraza J, Aburto M, Quintana JM, Capelastegui A. Descripción de muestra de pacientes con enfermedad obstructiva crónica atendidos en ls consultas de área de neumología dependientes de un hospital. *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 485-490.
195. Miravittles M, Alvarez- Sala JL, Lamarca R, Ferrer M, Masa F, Vereá H, Zalacain R, Murio C, Ros F. Treatment and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Qual Life Res* 2002; 11: 329-338.
196. Miravittles M, Calle M, Alvarez-Gutierrez F, Gobartt E, López F, Martín A. Exacerbations, hospital admissions and impaired health status in chronic obstructive pulmonary disease. *Qual Life Res* 2006; 15: 471-480.
197. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543-54.
198. Casan Clará P, García Río F, Gea Guiral J. Valores de referencia. En: Casan Clará P, García Río F, Gea Guiral J, eds. *Fisiología y Biología Respiratorias*. Madrid, Ergón, 2007; 329-353.

199. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holdberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 725–734.
200. Crapo RO, Morris AH, Gardner RM. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 659–664.
201. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 179–187.
202. Pérez-Padilla R, Valdivia G, Muiño A, López MV, Márquez MN, Montes de Oca M, Tálamo C, Lisboa C, Pertuzé J, B Jardim JR, B Menezes AM. Valores de referencia espirométrica en 5 grandes ciudades de Latinoamérica para sujetos de 40 o más años de edad. *Arch Bronconeumol* 2006;42:317-25.
203. Roca J, Sanchis J, Agusti-Vidal A, et al. Spirometric reference values from a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; 22: 217–224.
204. Paoletti P, Pistelli G, Fazzi P, et al. Reference values for vital capacity and flow-volume curves from a general population study. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; 22: 451–459.
205. Brändli O, Schindler C, Künzli N, Keller R, Perruchoud AP. Lung function in healthy never smoking adults: reference values and lower limits of normal of a Swiss population. *Thorax* 1996; 51: 277–283.
206. Langhammer A, Johnsen R, Gulsvik A, Holmen TL, Bjermer L. Forced spirometry reference values for Norwegian adults: the bronchial obstruction in Nord-Trøndelag Study. *Eur Respir J* 2001; 18: 770–779.
207. Sharp DS, Enright PL, Chiu D, Burchfiel CM, Rodriguez BL, Curb JD. Reference values for pulmonary function tests of Japanese-American men aged 71 to 90 years. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 805–811.

- 
208. Enright PL, Kronmal RA, Higgins M, Schenker M, Haponik EF. Spirometric reference values for women and men 65 to 85 years of age. Cardiovascular health study. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 125–133.
  209. McDonnell WF, Enright PL, Abbey DE, et al. Spirometric reference equations for older adults. *Respir Med* 1998; 92: 914–921.
  210. Roca J, Burgos F, Sunyer J, et al. Reference values for forced spirometry. *Eur Respir J* 1998; 11: 1354–1362.
  211. Caramori G, Adcock IM, Papi A. Clinical definition of COPD exacerbations and classification of their severity. *South Med J* 2009;102:277-82.
  212. Makris D, Bouros D. COPD exacerbation: lost in translation. *BMC Pulm Med* 2009;9:6.
  213. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J* 2003;41 (Suppl.):46s-53s.
  214. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TM, Bilello JA, Hagan GW, Vessey RS, Wedzicha JA. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174:867–74.
  215. Miravittles M, Murio C, Guerrero T. Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. DAFNE Study Group. *Eur Respir J*. 2001;17:928–33.
  216. Makris D, Moschandreass J, Damianaki A, Ntaoukakis E, Siafakas NM, M Emili J, Tzanakis N. Exacerbations and lung function decline in COPD: new insights in current and ex-smokers. *Respir Med*. 2007;101:1305–12.
  217. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease: *Thorax* 2002; 57: 847-52.
  218. Hosein FAAM, Zanen P, Lammers JWJ. Lower limit of normal of FEV<sub>1</sub>/FVC < 0.70 in diagnosing COPD: An evidence-based review. *Respir Med* 2011;105:907-915.

219. Guder G, Brenner S, Angermann CE, Ertl G, Held M, Sachs AP et al. GOLD or lower limit of normal definition?. A comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study. *Respir Res* 2012;13:13.
220. Valenstein PN. Evaluating diagnostic tests with imperfect standards. *Am J Clin Pathol* 1990;93:252-8
221. Mannino DM. Defining chronic obstructive pulmonary disease ... and the elephant in the room. *Eur Respir J* 2007; 30: 189-190.
222. Pellegrino R, Brusasco V, Viegi G, Crapo RO, Burgos F, Casaburie R, Coates A, van der Grinten CPM, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. Definition of COPD: based on evidence or opinion?. *Eur Respir J* 2008;31:681-682.
223. Miller MR, Pedersen OF, Pellegrino R, Brusasco V. Debating the definition of airflow obstruction: time to move on?. *Eur Respir J* 2009; 34: 527-528.
224. Bridevaux PO, Gerbase MW, Probst-Hensch NM, Schindler C, Gaspoz JM, Rochat T. Long-term decline in lung function, utilization of care and quality of life in modified GOLD stage 1 COPD. *Thorax* 2008;63:768-74.
225. Lamprecht B, Shirnhofer L, Kaiser B, Buist SA, Mannino DM, Studnicka M. Subjects with discordant airway obstruction: lost between spirometric definitions of COPD. *Pulm Med* 2011;2011:780215.
226. Curkendall SM, Lanes S, de Luise C et al . Chronic obstructive pulmonary disease severity and cardiovascular outcomes. *Eur J Epidemiol* 2006;21:803-813.
227. Izquierdo Alonso JL, de Lucas Ramos P, Rodríguez González-Moro JM. El uso del límite inferior de la normalidad como criterio de EPOC excluye pacientes con elevada morbilidad y alto consumo de recursos sanitarios. *Arch Bronconeumol* 2012 (en prensa)



- 
228. Burrows B, Knudson RJ, Camilli AE, Lyle SK, Lebowitz MD. The “horse-racing effect” and predicting decline in forced expiratory volume in one second from screening spirometry. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:788-93.
229. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, Vestbo J, Knobil K, Yates JC, Calverley PM. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:332-8.
230. Casanova C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Pinto-Plata V, Marín JM, Cordoba E et al. The progression of chronic obstructive pulmonary disease is heterogeneous. The experience of the BODE cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1015-1021.
231. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agusti A, Bakke P et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011;365:1184-1192.
232. Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, et al. The Lung Health Study: Airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:301-10.
233. Enright PL, Connett JE, Bailey WC. The FEV1/FEV6 predicts lung function decline in adult smokers. *Respir Med* 2002; 96: 444-9.
234. Mannino DM, Diaz-Guzman E. Interpreting lung function data using 80% predicted and fixed thresholds identifies patients at increased risk of mortality. *Chest* 2012;141:73-80.
235. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez L, Perpiña M, Román P. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med* 2009;103:692-9.

236. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Egurrola M, España PP, et al. Predictors of mortality in patients with stable COPD. *J Gen Intern Med* 2008;23:1829-34.
237. Alfageme I, Reyes N, Merino M, Reina A, Gallego J, Lima J, et al. The effect of airflow limitation on the cause of death in patients with COPD. *Chron Respir Dis* 2010;7: 135-45.
238. Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest* 2007;131:696-704.
239. Suissa S, McGhan R, Niewoehner D, Make B. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:533-42.
240. Suissa S. Statistical treatment of exacerbations in therapeutic trials of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:842-6.

## **VIII. CLAVE ABREVIATURAS MÁS FRECUENTES**



## CLAVE ABREVIATURAS MÁS FRECUENTES

**ALAT:** Sociedad Latinoamericana del Tórax

**ARCE:** *Asociación de Riesgo Cardiovascular en la EPOC*

**ATS:** *American Thoracic Society*

**Bd:** broncodilatador

**BMI:** índice de masa corporal

**BOLD:** *Burden of Lung Disease*

**BTPS:** condiciones de temperature, presión y saturación corporales (*body temperature and pressure-saturated*)

**BTS:** *British Thoracic Society*

**CD8:** linfocitos T citotóxicos

**CHS:** *Cardiovascular Health Study*

**CI:** capacidad inspiratoria

**CIE:** Clasificación internacional de enfermedades

**CMBD:** conjunto mínimo básico de datos

**CONSISTE:** *Consecuencias sistémicas de la EPOC*

**CRQ:** cuestionario de las enfermedades respiratorias crónicas

**CRS:** *Canadian Respiratory Society*

**CVRS:** calidad de vida relacionada con la salud

**DALY:** *Disability-Adjusted Life Year* o años de vida ajustados por discapacidad

**DER:** desviación estándar de los residuales

**DL<sub>CO</sub>:** capacidad de difusión del monóxido de carbono

**ECG:** electrocardiograma

**ECLIPSE:** *Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints*

**ECSC:** *European Coal and Steel Community*

**EIME:** Encuesta sobre el impacto de la EPOC en la vida diaria de los pacientes

**EPI-SCAN:** *EPI*demologic Study of COPD in Spain

**EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica

**ERS:** *European Respiratory Society*

**FEF<sub>25-75%</sub>:** flujo mesoinspiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la capacidad vital forzada

**FEV<sub>1</sub>:** volumen espiratorio forzado en el primer segundo

**FEV<sub>6</sub>:** volumen espiratorio forzado a los 6 segundos

**FRC:** capacidad residual funcional

**FVC:** capacidad vital forzada

**GOLD:** *Global Initiative for Obstructive Lung Disease*

**GRD:** grupos relacionados con el diagnóstico

**HR:** *hazard ratio*

**HTP:** hipertensión pulmonar

**IC:** intervalo de confianza

**IgE:** inmunoglobulina E

**IL-6:** interleucina-6

**IL-8:** interleucina-8

**Índice BODE:** *Body mass index - airflow Obstruction - Disnea – Exercise*

**LABA:** agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de larga duración

**LAMA:** anticolinérgicos de larga duración

**LIN:** límite inferior de la normalidad

**MEF<sub>25%</sub>, MEF<sub>50%</sub> y MEF<sub>75%</sub>:** flujos espiratorios máximos al 25%, 50% y 75% de la capacidad vital

**MMP:** metaloproteasas de la matriz

**MORGEN:** *Monitoring project on risk factors and health in the Netherlands*

**MRC:** *Medical Research Council*

**NAC:** N-acetilcisteína

**NHANES:** *National Health and Nutrition Examination Survey*

**NICE:** *National Institute for Health and Clinical Excellence*

**NLHEP:** *National Lung Health Education Program*

**OCD:** oxigenoterapia continua domiciliaria

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PA:** porcentaje sobre el total de la asistencia (hospitalaria y ambulatoria)

**PaCO<sub>2</sub>:** presión arterial de dióxido de carbono

**PADOC:** Programa de Aumento de Diagnóstico de EPOC en Atención Primaria

**PAH/AA:** porcentaje sobre el total de la asistencia hospitalaria y sobre el total de la asistencia ambulatoria

**PaO<sub>2</sub>:** presión arterial de oxígeno

**Peso GRD-AP:** Peso del grupo relacionado con el diagnóstico - "all patients"

**PLATINO:** Proyecto Latinoamericano para la Investigación de la Obstrucción Pulmonar

**PTFA:** porcentaje sobre el total del tratamiento farmacológico de las agudizaciones

**PTFH:** porcentaje sobre el total del tratamiento farmacológico habitual

**PTH:** porcentaje sobre el total del tratamiento habitual

**PTHA:** porcentaje sobre el total del tratamiento (habitual y de las agudizaciones)

**RV:** volumen residual

**SABA:** agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de corta duración

**SAMA:** anticolinérgicos de corta duración

**SaO<sub>2</sub>:** saturación de oxihemoglobina

**SEPAR:** Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

**SGRQ:** cuestionario respiratorio Saint George

**TC:** tomografía computadorizada

**TCAR:** tomografía computadorizada de alta resolución

**TGF- $\beta$ :** factor de crecimiento transformante  $\beta$

**TLC:** capacidad pulmonar total

**TNF- $\alpha$** : factor de necrosis tumoral- $\alpha$

**TORCH**: *Towards a Revolution in COPD Health*

**UCI**: Unidad de cuidados intensivos

**UPLIFT**: *Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium*

**VC**: capacidad vital lenta

**VER**: volumen de extrapolación retrógrada



## **IX. APÉNDICE**



## APÉNDICE: Aprobación CEIC local



D. Ricardo Díaz Abad Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Área 9 de Madrid.

### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado el Proyecto de Investigación titulado:

*“Implicaciones pronósticas de las clasificaciones de EPOC basadas en un criterio fijo o en el límite inferior de la normalidad”*

y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho proyecto de investigación sea llevado a cabo como investigador principal por la **Dra. Elena Tejero Sánchez** del Servicio de Urgencias del **Hospital Universitario de Fuenlabrada**, con fecha **22 de diciembre de 2011**.

Además, se hace constar que:

1º. El CEIC, tanto en su composición, como en los PNTs cumple las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el RD 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

2º. La composición actual del CEIC es la siguiente:

D. Álvaro Páez Borda	Presidente, Hospital de Fuenlabrada.
D <sup>a</sup> . Paz Iglesias Casarrubios	Vicepresidente, Hospital de Fuenlabrada.
D. Ricardo Díaz Abad	Secretario Técnico, Hospital Severo Ochoa.
D <sup>a</sup> . Beatriz Candel García	Vocal, Hospital de Fuenlabrada.
D <sup>a</sup> . Beatriz Medina Bustillo	Vocal, Atención Primaria del Área 9.
D <sup>a</sup> . Ana Isabel Martín Cuesta	Vocal lego, Hospital Severo Ochoa.
D. Jesús Rodríguez González	Vocal lego, Doctor en Derecho.
D <sup>a</sup> . M <sup>a</sup> Teresa Rodríguez Monje	Vocal, Atención Primaria del Área 9.
D <sup>a</sup> . Amparo Lucena Campillo	Vocal, Hospital Severo Ochoa.
D <sup>a</sup> . Magdalena Gutiérrez Camacho	Vocal, Hospital Severo Ochoa.
D <sup>a</sup> . Lucía Llanos Jiménez	Vocal, Farmacólogo Clínico.
D. Miguel Cervero Jiménez	Vocal, Representante de la Comisión de Investigación Hospital Severo Ochoa

Lo que firmo en Leganés a 18 de enero de 2012

Edo.: Ricardo Díaz Abad

